

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)
PAR

Georges UNGAR

Docteur ès-sciences naturelles

Ancien interne de l'Assistance Publique de Paris

Né à Budapest (Hongrie), le 30 Mars 1906

Contribution à l'Etude expérimentale de l'histamine et des substances histaminiques

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

PARIS

SOCIÉTÉ ANONYME DE PUBLICATIONS PÉRIODIQUES

IMPRIMERIE E. DESFOSSÉS

13, Quai Voltaire

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)
PAR

Georges UNGAR

Docteur ès-sciences naturelles

Ancien interne de l'Assistance Publique de Paris

Né à Budapest (Hongrie), le 30 Mars 1906

Contribution à l'Etude expérimentale de l'histamine et des substances histaminiques

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

PARIS

SOCIÉTÉ ANONYME DE PUBLICATIONS PÉRIODIQUE

IMPRIMERIE E. DESFOSSÉS

13, Quai Voltaire

LE DOYEN.

TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

ROUVIÈRE.
 Léon BINET.
 Strohl.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Marcel LABBÉ.
 LEREBoullet.
 NOBÉCOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LUMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

GRÉGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-sociale

JEANNIN.
 LÉVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBRÉDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIÈRE.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.

Professeurs sans chaire

N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER
 SANNIÉ.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne.	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
TURPIN.....	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT..	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER... ..	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
SCHWARTZ ..	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ.....		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU.....	
LIAN		VELTER.....	
PASTEUR - VAL-			
LERY-RADOT..			
SÉZARY.....			

MM.	
ÉCALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que es opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je dédie ce travail à mon cher Maître, M. le Docteur TINEL. C'est lui qui en a inspiré les idées essentielles et c'est grâce à sa bienveillance et ses conseils que mes recherches ont pu être exécutées.

Je suis heureux de pouvoir exprimer ma reconnaissance à mes maîtres dans les hôpitaux de Paris : MM. les Professeurs GILBERT et SICARD (in memoriam), MM. les Docteurs FAURE-BEAULIEU, René MARIE et Maurice RENAUD et à M. le Professeur Léon BINET qui m'a initié à la physiologie.

J'offre ce témoignage de ma gratitude à MM. les Professeurs L. LAPICQUE, P. PORTIER et A. MAYER qui me font l'honneur de s'intéresser à mes travaux.

Je remercie tous ceux qui ont participé à mes recherches et tout particulièrement mes amis J. BRINCOURT et J.-L. PARROT.

Que ma femme veuille trouver dans ce travail un témoignage de mon affectueuse reconnaissance pour sa dévouée collaboration.

J'exprime enfin ma gratitude à M. le Professeur TIFFENEAU, doyen de la Faculté de Médecine de Paris, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Depuis la publication d'une monographie que nous avons consacrée au problème du rôle physiologique et pathologique des substances histaminiques, un certain nombre de faits nouveaux ont surgi, permettant d'envisager la question sous un aspect nouveau. Ces données nouvelles, dont certaines résultent de nos propres recherches, permettent aujourd'hui de dissocier des phénomènes qui ont été confondus jusqu'ici dans le groupe un peu confus des processus impliquant l'intervention des substances histaminiques.

Aujourd'hui, nous sommes en mesure de distinguer deux catégories de phénomènes : dans la première on peut affirmer une intervention de l'histamine elle-même, alors que dans la seconde la nature exacte de l'agent chimique responsable reste encore obscure. Ainsi, nos récents travaux nous ont amené à admettre que, si l'histamine est bien la substance responsable du choc anaphylactique, elle ne constitue pas l'intermédiaire chimique de la vasodilatation antidromique.

Le présent travail est destiné à mettre au point les questions qui étaient incomplètement connues il y a deux ans, ainsi qu'à séparer entre elles celles de nos hypothèses qui se sont vérifiées de celles qui n'ont pu résister à un contrôle expérimental rigoureux. Nous avons été ainsi obligés à démembrer l'ensemble des processus que nous avons désignés sous le nom d'histaminergie. Lorsqu'on approfondit l'examen des faits, les grandes synthèses paraissent toujours excessives. Il n'est pas impossible cependant que, lorsque nous connaîtrons beaucoup mieux la question, une nouvelle synthèse pourra se faire, encore plus vaste, englobant une grande partie des processus de vasodilatation.

Afin de pouvoir mieux insister sur les données récentes, nous nous bornerons, dans ce travail, à résumer brièvement les faits exposés en détail dans notre monographie, ainsi que dans les ouvrages d'ensemble tels que celui de Feldberg et Schilf, de Gaddum et de Zipf. Nous renvoyons également aux articles importants de Best et McHenry, de Werle et de Feldberg. La bibliographie de l'histamine et des substances voisines compte actuellement près d'un millier de titres. Nous ne donnerons donc, à la fin de cet exposé, que les indications des travaux fondamentaux, celles des publications des dernières années, ainsi que nos références et celles de nos collaborateurs. Presque toute la bibliographie ancienne se trouve dans les ouvrages que nous venons de citer.

CHAPITRE PREMIER

L'HISTAMINE

L'histamine ou β -imidazoléthylamine est connue depuis 1907, époque à laquelle Windaus et Vogt l'ont réalisée par synthèse, sans soupçonner sa signification biologique. Sa présence dans la matière organique a été constatée pour la première fois en 1910, à peu près en même temps par Barger et Dale et par Ackermann et Kutscher. Pendant les années qui suivent, les travaux fondamentaux de Dale et Laidlaw permettent d'entrevoir le rôle considérable que doit jouer ce corps dans les processus physiologiques et pathologiques. Cependant, un certain nombre d'auteurs pensaient que l'histamine n'était qu'un produit d'origine bactérienne et que sa présence était en quelque sorte accidentelle dans l'organisme animal. Cette opinion a encore été soutenue récemment par Burchard et par Loeper, bien que la présence de l'histamine dans les tissus des mammifères ne fasse plus de doute depuis les travaux de Best, Dale, Dudley et Thorpe en 1927 et ceux de Code et Ing en 1938.

La répartition de l'histamine dans les tissus des diverses espèces animales est assez bien connue aujourd'hui. On trouvera cette répartition dans le mémoire de Best et McHenry, ainsi que dans notre monographie. Nous ne nous arrêterons ici qu'à l'histamine du sang et des divers liquides organiques car elle a fait l'objet d'un grand nombre de travaux récents.

La présence de l'histamine dans le sang de l'homme et des divers animaux de laboratoire, entrevue par Guttentag en 1931, a été démontrée par Barsoum et Gaddum en 1935. La valeur de la méthode de ces auteurs, ainsi que l'exactitude de leurs résultats ont été confirmées par Cerqua, par Marcou et ses collaborateurs et par nous-mêmes avec Parrot et Pocoule (les détails de ces recherches ont été publiés dans la thèse

de ce dernier). Tous ces auteurs ont dosé l'histamine dans le sang total, car le problème de la répartition de ce corps entre le plasma et les divers éléments figurés a été appréciée d'une façon très contradictoire jusqu'aux travaux de Code qui semblent l'avoir résolu d'une façon satisfaisante. Cet auteur a montré que dans le sang circulant la presque totalité de l'histamine se trouve fixée sur les éléments figurés. Parmi ceux-ci, les leucocytes granuleux sont particulièrement riches. Lorsque le sang se coagule, l'histamine diffuse et finit par se répartir d'une façon égale entre le caillot et le sérum. Lorsque, par contre, on emploie un anticoagulant tel que l'héparine, le chlorazol « fast pink » ou le « liquoïde », la diffusion est ralentie. L'héparine serait l'anticoagulant idéal, mais en raison des difficultés d'approvisionnement nous avons employé le liquoïde Roche qui ne semble pas déterminer une diffusion notable de l'histamine si la décantation du plasma a lieu moins d'une demi-heure après la prise de sang.

Code et Ing ont mis à profit la haute teneur en histamine du sang des malades atteints de leucémie myéloïde et la grande richesse du sang de lapin pour extraire l'histamine des globules blancs. Ils ont pu caractériser ensuite cette substance sous forme de picrate, fournissant ainsi une démonstration formelle de la présence de l'histamine dans le sang. Le taux de celui-ci paraît assez constant à l'intérieur d'une même espèce, mais varie beaucoup avec celle-ci. Le sang du lapin est très riche, alors que celui du chat en est pratiquement dépourvu. Le sang de l'homme et du chien se place entre les deux (50 γ par litre de sang total). Il importe d'insister sur le fait que le plasma normal ne contient qu'une infime proportion de l'histamine sanguine totale. Or, comme Dale l'a souligné récemment, seule une substance dissoute dans le plasma à l'état libre peut avoir une signification physiologique immédiate. Aussi avons-nous insisté récemment sur la nécessité de doser l'histamine plasmatique lorsqu'on veut se rendre compte de la quantité d'histamine circulante active.

L'urine normale de l'homme et des animaux de laboratoire ne contient pas d'histamine (à l'exception de l'urine de

femmes enceintes qui renferme une certaine quantité d'histamine dans une proportion importante des cas, comme nous l'avons constaté avec Dubois). L'histaminurie normale n'a été constatée jusqu'ici qu'à l'aide de méthodes sujettes à caution ou lorsque les urines n'ont pas été soustraites à l'action microbienne. Sur une centaine d'urines humaines normales nous n'avons jamais trouvé d'histamine. La présence de l'histamine dans les matières fécales (Mellanby) semble être due en grande partie à l'action des microbes intestinaux. Cependant, le suc gastrique en contient une quantité assez notable (Brown et Smith). Chez le chien, nous avons trouvé 0,20 à 0,50 milligr. par litre. Nous avons constaté également que la bile du chien était relativement riche en histamine (0,75 milligr. par litre). Nous n'avons pas trouvé d'histamine ni dans la salive ni dans le suc pancréatique du chien.

L'origine physiologique de l'histamine était inconnue jusqu'à ces dernières années. On ne connaissait que deux modes de formation de cette substance : l'action des microbes et celle des rayons ultra-violets. Le premier de ces processus, bien étudié par Berthelot et Bertrand, par Hanke et Koessler et tout récemment par Eggerth et ses collaborateurs, ne peut constituer la source physiologique de l'histamine. En effet, les recherches de Mellanby, de Kendall et de nombreux auteurs ont montré que l'histamine formée dans l'intestin ne se résorbe pas. Il faut donc rejeter la théorie de Loeper et de ses élèves qui assignent à l'histamine une origine digestive directe ou indirecte. La décarboxylation de l'histidine par les rayons ultra-violets, démontrés *in vitro* par Ellinger, puis par Holtz, ne semble pas pouvoir se produire *in vivo* car les rayons capables de provoquer cette réaction ont une longueur d'onde telle qu'ils se trouvent absorbés dès les couches superficielles de la peau (Bourdillon, Gaddum et Jenkins).

Depuis 1937, un grand nombre de travaux (Bloch et Pinosch, Holtz et Heise, Werle et ses collaborateurs, etc.) ont démontré la présence dans le rein d'une diastase capable de donner naissance à de l'histamine à partir de l'histidine. Les conditions d'action de cette histidine-carboxylase sont

aujourd'hui assez bien connues et l'on sait, en particulier, qu'elle est activée par l'acide ascorbique et par les corps à fonction SH.

Il est possible d'ailleurs que l'histamine peut se former par d'autres réactions chimiques. Nous avons montré, avec M. Lévy-Bruhl et A. Levillain, que certains microbes peuvent donner naissance à l'histamine dans un milieu synthétique ne contenant comme source d'azote que de l'urée ou un sel d'ammoniaque et comme source de carbone du glucose, du glycérol ou de l'alcool éthylique.

La destruction de l'histamine est bien connue aujourd'hui, grâce aux travaux de Best et McHenry. Ces auteurs ont montré que certains organes (rein, intestin, poulmon, etc.) contiennent une diastase spécifique, l'histaminase, douée du pouvoir de transformer l'histamine en un corps inactif, encore indéterminé. Parmi les très nombreux travaux consacrés à l'histaminase, citons surtout ceux de Steggerda, Essex et Mann qui ont montré les premiers l'intervention de cette diastase *in vivo*. L'histaminase a une grosse importance technique, car son action permet l'identification de l'histamine dans les divers extraits organiques. L'histaminase semble exister aussi dans le sang et nous y reviendrons plus loin.

Tous les faits que nous venons de voir montrent d'une façon indubitable que l'histamine est un constituant normal de l'organisme des mammifères, ayant son métabolisme propre et, ainsi que nous le verrons, sa fonction particulière. On connaît mal l'histamine chez les vertébrés inférieurs. Quant aux invertébrés, nous avons étudié un certain nombre d'espèces et nous avons pu constater chez eux la présence d'histamine. Les cœlentérés en sont particulièrement riches, de sorte que nous avons pu nous demander si l'histamine ne constituait pas la substance urticante des nématocystes de ces animaux.

Nous avons peu de choses à ajouter aux propriétés pharmacodynamiques de l'histamine que nous avons exposées antérieurement. C'est une substance hypotensive qui, chez le chat, agit dès la dose de 0,1 γ . L'hypotension est due à la dila-

tation vasculaire généralisée qui porte avant tout sur les capillaires. Il y aurait en même temps un certain degré de constriction veineuse (Inchley). L'histamine est vasoconstrictrice et hypertensive chez le lapin. Elle exerce également une action constrictrice sur les vaisseaux isolés ou perfusés. Le mécanisme de ce dernier phénomène est encore obscur (Dale et Richards). L'histamine augmente la perméabilité vasculaire et donne ainsi lieu à de l'œdème.

L'histamine fait contracter à peu près tous les muscles lisses : utérus, intestin, muscles bronchiques, vessie, vésicule biliaire, etc. Elle a une action très marquée sur la sécrétion de certaines glandes. La plus connue de ces actions est la stimulation de la sécrétion gastrique, utilisée comme épreuve clinique. L'action sur la sécrétion salivaire et pancréatique est probablement indirecte. L'histamine détermine une sécrétion de la médullo-surrénale (Kellaway et Cowell), ainsi que du lobe postérieur de l'hypophyse, comme je l'ai constaté avec A. Ungar et J. Dubois. Cette action explique sans doute l'effet inhibiteur de l'histamine sur la diurèse, effet étudié récemment par Agnoli, par Björing et par Matsimaga. Tout récemment, Pickford a montré que l'acétylcholine détermine son action antidiurétique par l'intermédiaire de l'hypophyse. Or, nous avons constaté également que l'acétylcholine provoque une sécrétion post-hypophysaire semblable à celle de l'histamine.

Presque tous les auteurs qui ont étudié l'histamine jusqu'ici ont eu recours à des méthodes de détermination biologique, basées sur les actions pharmacologiques que nous venons de voir. Les procédés chimiques paraissent aujourd'hui encore insuffisamment au point. Ils sont de deux ordres : l'isolement de l'amine sous la forme d'un sel lourd (méthodes de Best, Dale, Dudley et Thorpe, celle de Code et Ing, etc.) et réactions colorimétriques. Les premières sont d'une spécificité indiscutable et peuvent seules apporter la certitude. Cependant, ils ne sont applicables que sur un matériel très riche et sont impropres à tout dosage car ils comportent des pertes considérables. Quant aux réaction colorimé-

triques, elles utilisent généralement la diazo-réaction de Pauly, caractéristique des dérivés de l'imidazol et de certains corps phénoliques. Cette réaction ne peut être spécifique de l'histamine qu'après un fractionnement long et laborieux destiné à éliminer tous les autres corps qui donnent une coloration. Hanke et Koessler ont mis ainsi au point une méthode qui leur a donné de bons résultats, mais elle est beaucoup trop complexe pour se prêter à une utilisation courante. Les simplifications proposées par Loeper, Lesure et Thomas enlèvent à la méthode toute spécificité, même après les améliorations récemment apportées par Lesure et Thomas. Les auteurs japonais emploient une méthode colorimétrique, mais elle n'a été publiée en détail qu'en japonais, de sorte que nous ne pouvons formuler de jugement à son sujet. Schwartz et Riegert ont proposé l'absorption élective de l'histamine par la permitite pour la séparer des autres corps donnant une diazo-réaction positive. Cette méthode semble avoir donné de bons résultats à Fiessinger et Gajdos, mais sa sensibilité semble insuffisante car dans le sang, par exemple, la réaction n'apparaît guère qu'à partir de 1 milligr. par litre, taux qui n'est atteint que dans des conditions pathologiques exceptionnelles.

Les méthodes pharmacologiques sont, par contre, irréprochables au point de vue de la sensibilité, puisqu'elles permettent de doser couramment 0,01 γ et parfois même moins. Nous avons employé avant tout la méthode basée sur la contraction de l'intestion isolé du cobaye, mise au point par Guggenheim et Loeffler, étudiée par Barsoum et Gaddum, par J. Lévy et E. Michel et par nous-mêmes avec Parrot et Bovet. La limite de sensibilité courante de cette méthode est de 10^{-8} ; elle pourrait être abaissée encore si au lieu de l'iléon on utilisait le gros intestin (Riesser), mais ce réactif semble beaucoup moins fidèle. On sait, bien entendu, que cette réaction de l'intestin isolé est loin d'être spécifique. Pour remédier à ce défaut, on dispose aujourd'hui d'un certain nombre de moyens qui peuvent donner une probabilité voisine de la certitude. Voici schématiquement groupés ces procédés d'identification :

a) Préparation d'extraits éliminant toutes les substances actives autres que l'histamine. La technique la plus simple et sans doute la meilleure pour préparer de tels extraits est celle de Barsoum et Gaddum, avantageusement modifiée par Code. Elle consiste en une précipitation trichloracétique, une ébullition prolongée en milieu acide et une extraction à l'alcool.

b) Emploi des antagonismes pharmacologiques. La choline et ses esters sont éliminés par l'atropinisation de l'intestin. L'action de l'histamine elle-même est inhibée assez électivement par un grand nombre d'agents, dont le plus anciennement connu est l'aldéhyde formique (Kendall). Cet antagonisme a été étudié récemment par Takebayashi et par Zipf et Bartscher qui ont étudié l'action des aldéhydes supérieures. Nous avons étudié nous-mêmes avec Parrot et Bovet un certain nombre de corps de la série des agents sympathomimétiques et de celle des sympatholytiques. Nous avons pu constater ainsi une action inhibitrice de l'adrénaline dès la concentration de 10^{-8} , de l'éphédrine à 10^{-4} , du 933 F à 10^{-7} et de l'yohimbine à 10^{-4} . Les effets inhibiteurs de l'adrénaline et du 933 F semblent spécifiques pour l'histamine sur l'intestin du cobaye. Nos résultats ont été confirmés par Werle et Flossdorf. Parmi ces inactivants mentionnons encore le CO_2 dont la présence dans le liquide de Tyrode qui baigne l'intestin inhibe l'action de l'histamine (Garan). Une épreuve de grande valeur est celle proposée par Gaddum qui consiste à saturer le fragment d'intestin par une forte dose d'histamine, les nouvelles additions de cette substance devenant par la suite inefficaces, alors que l'action des autres corps est conservée.

c) Destruction par l'histaminase. Si la substance active d'un extrait organique perd son activité par le contact avec une préparation d'histaminase, on peut affirmer aujourd'hui qu'il s'agissait de l'histamine.

d) Combinaison de plusieurs méthodes. Une substance qui fait contracter l'intestin ou l'utérus isolés du cobaye, le cœcum rectal de la poule, qui n'agit pas sur l'intestin du rat et de la souris, qui provoque une hypotension chez le chat et

une hypertension chez le lapin ne peut être que l'histamine à l'état actuel de nos connaissances.

En dehors de ces méthodes, on peut utiliser des procédés qui ne nécessitent pas le prélèvement du matériel, mais qui permettent de montrer par les réactions de l'animal en expérience la mise en liberté d'une substance active. Ce sont ces procédés que nous avons qualifiés d'autopharmacologiques. Th. Lewis a ainsi utilisé la réaction cutanée et nous-mêmes avons employé la sécrétion gastrique. Si ces méthodes sont utiles pour l'orientation des recherches, elles ne peuvent avoir des prétentions à la spécificité, et leurs résultats doivent être confirmés par des réactions plus précises.

CHAPITRE II

LES SUBSTANCES HISTAMINIQUES

Dès les premiers travaux sur l'action pharmacodynamique des extraits de tissus (Oliver et Schafer), on s'aperçut que l'action hypotensive en était l'une des plus fréquentes. Presque tous les organes (les exceptions les plus importantes étant les capsules surrénales et le lobe postérieur de l'hypophyse) renfermant une ou plusieurs substances hypotenseurs. Très schématiquement, on peut diviser ces principes hypotenseurs en trois groupes :

a) Les substances à action peptonique se caractérisent par le fait que seule une première injection intraveineuse détermine de l'hypotension. Cette première injection est suivie d'une phase réfractaire d'environ vingt-quatre heures.

b) Les substances à action cholinique sont définies au point de vue pharmacologique par le fait que leur effet hypotenseur est inhibé par l'atropine. Ce groupe est assez homogène chimiquement, il comprend la choline et ses esters, la triméthylamine et ses dérivés et un certain nombre de bases d'ammonium quaternaire. On trouvera tous les renseignements au sujet de ces corps dans une série de monographies récentes de E. Kahane et J. Lévy.

c) Les substances à action histaminique (histamine-like substances, histaminähnliche Stoffe, H-substances, etc.) constituent certainement le groupe le plus disparate, renfermant tous les corps qui ne peuvent entrer dans les catégories précédentes. Ces substances sont caractérisées par leur action hypotensive indéfiniment reproductible et résistante à l'atropine. A mesure qu'on arrive à préciser leurs caractères chimiques, on s'aperçoit que les substances composant ce groupe pharmacologique appartiennent à des catégories chimiques

très diverses. On a ainsi pu séparer les corps dérivés de l'adénosine (Drury et Szentgyorgyi), une substance hypotensive résultant de la transformation enzymatique de l'adrénaline (Heirman), etc.

La distinction d'un groupe de substances histaminiques correspond beaucoup plus à une nécessité physiologique qu'à un besoin pharmacologique. Les travaux de Th. Lewis ont montré qu'une substance vasodilatatrice très semblable à l'histamine devait jouer un rôle important dans certains processus circulatoires locaux sur lesquels nous reviendrons dans les chapitres suivants. Lewis a donné à ce corps le nom de substance H. Par la suite, Krogh supposait qu'il devait y avoir, en dehors de la substance H de Lewis, rapidement libérée et facilement diffusible, une autre substance à action analogue, mais à diffusion lente, appelée colloïde H.

Pour chercher à caractériser ces substances hypothétiques, on a extrait des organes et des humeurs un grand nombre de corps plus ou moins bien individualisés. Certains d'entre eux ont pu être identifiés avec une substance chimiquement définie. Ainsi, les deux substances décrites par Freund dans le sang extravasé sous le nom de Frühgift et de Spätgift ont été identifiées la première avec l'adénosine, la seconde avec la tyramine. L'angioxyl de Gley et Kisthinios doit son activité à la présence de l'adénosine. La lymphogangline, substance hypotensive de Marfori et de Nito semble être un ester phosphorique de la β -méthyleholine. L'identification complète de la substance de Lange et Félix, présente dans tous les organes et dans les humeurs, n'est pas encore faite, mais on tend à l'assimiler à un dérivé de la guanidine.

Il reste cependant encore une série de substances dont la constitution chimique est absolument inconnue. Major et Weber ont extrait du cerveau une substance hypotensive dont les propriétés chimiques sont différentes de celles de toutes les autres. Gaddum, avec von Euler, avec Schild et avec Chang, a décrit dans les extraits d'intestin deux substances à caractères distincts, la substance P et la substance R. On a décrit une substance hypotensive particulière présente dans les vésicules

séminales (von Euler). Wollheim a extrait de l'urine une nouvelle substance. Plus récemment encore, Fleisch et ses collaborateurs ont pu montrer la mise en liberté d'une substance au cours de divers états de vasodilatation. Cette substance provient sans doute des globules rouges. Quant à la vagotonine de Santenoi, l'hypotension qu'elle provoque semble être un processus complexe, sans doute d'origine centrale.

Le mieux étudié de tous ces corps est la callicréine. Les travaux de Frey et Kraut, et plus récemment, ceux de Werle, en donnent une foule de caractères physiques, chimiques, pharmacologiques et physiologiques. Il s'agit d'un corps à poids moléculaire élevé, non dialysable, insoluble dans les solvants organiques. La callicréine est très instable, elle est détruite par l'ébullition et elle est inactivée dans le sang par un « inactivateur » spécifique avec lequel elle forme une combinaison réversible. La callicréine est produite en premier lieu par le pancréas auquel il convient d'ajouter les glandes salivaires. Nous avons montré en effet avec Parrot que la salive renfermait de la callicréine. Ce fait a été confirmé depuis par Koranyi, Szenes et Hatz et par Werle et von Roden, qui ont retrouvé la substance dans les glandes salivaires elles-mêmes. Selon Frey, la callicréine constitue une véritable hormone circulatoire intervenant dans la régulation des circulations locales. L'hypothèse que nous avons émise selon laquelle la callicréine jouerait le rôle de médiateur chimique dans l'effet vasodilatateur du nerf lingual, n'a pu être vérifiée. La callicréine est excrétée dans l'urine dont il est facile de l'extraire par dialyse.

Au point de vue pharmacologique, la callicréine se caractérise par son action hypotensive résistante à l'atropine et activée par la cocaïne. La callicréine a une action très marquée sur l'intestin isolé du chien qui constitue pour elle un réactif de grande sensibilité. Par contre, l'intestin du cobaye est insensible à la callicréine. Nous avons pu constater que la callicréine stimule la sécrétion gastrique autant que l'histamine; cette action a été confirmée par Boller et Pilgerstorfer et par Duschl et Ligmann. Selon Szakall, la callicréine donne-

rait lieu à une réaction cutanée semblable à celle de l'histamine, mais Hosoya n'a pu constater le fait. Nous-mêmes, n'avons jamais pu provoquer de réaction cutanée avec la callicréine. D'ailleurs, aucune substance sûrement exempte d'histamine ne semble pouvoir déterminer la réaction de Lewis, de sorte que celle-ci peut être considérée jusqu'à nouvel ordre comme spécifique de l'histamine.

Il n'en est pas de même de la méthode de la sécrétion gastrique que nous avons employée pour déceler la mise en liberté des substances histaminiques. En effet, la sécrétion gastrique est stimulée en dehors de l'histamine, par la callicréine et par la substance encore indéterminée qui est libérée au cours de la vasodilatation antidromique. Comme cette méthode nous a donné néanmoins des résultats intéressants, nous la décrivons succinctement. Chez un chien atropinisé, on prélève le liquide qui s'écoule par une fistule gastrique et l'on note les quantités de deux minutes en deux minutes. On obtient ainsi des courbes de sécrétion qui permettent de se rendre compte de la stimulation éventuelle des glandes de l'estomac par les divers stimulants expérimentaux étudiés. Pour s'assurer que l'augmentation de la sécrétion est bien d'origine humorale, nous avons eu recours toujours à la méthode des anastomoses vasculaires, l'un des animaux en expérience subissant le stimulus pendant qu'on étudie la sécrétion gastrique de l'autre qui est circulatoirement relié au premier.

Nous n'avons pas décrit ici tous les corps hypotenseurs qui ont été extraits des tissus. On trouvera des renseignements complémentaires dans notre monographie, dans les livres de Feldberg et Schilf, de Gaddum, et surtout dans un article très important de Werle. Quel que soit l'intérêt de ces substances, il sera impossible d'affirmer leur individualité tant qu'on ne connaît pas leur constitution chimique. Une propriété aussi banale que l'action hypotensive ne peut suffire pour caractériser un corps, par ailleurs mal défini.

CHAPITRE III

HISTAMINE ET ETATS DE CHOC

C'est dans le mécanisme de production d'un certain nombre de phénomènes désignés communément sous le nom de choc que le rôle de l'histamine est le plus clairement établi. Les états de choc, survenant dans des conditions cliniques et expérimentales les plus variées, ont des caractères communs : hypotension artérielle accompagnée de vasodilatation généralisée et diminution de la masse sanguine circulante.

Cet ensemble de phénomènes peut être déterminé chez la plupart des animaux de laboratoire par l'introduction d'une forte dose d'histamine dans la circulation. Cependant, le rat et la souris sont réfractaires au choc histaminique, comme ils le sont aussi aux autres chocs. Dale et Laidlaw, se basant sur l'analogie du choc histaminique avec le choc anaphylactique ont, dès 1911, émis l'hypothèse d'une intervention de l'histamine dans le mécanisme de ce dernier. Cette hypothèse est pleinement confirmée aujourd'hui. Nous n'insistons pas ici sur les travaux déjà anciens, on les trouvera exposés chez Feldberg et Dale, chez Gaddum, et dans la thèse récente de J.-L. Parrot. Mentionnons seulement les importants travaux de Manwaring et ses collaborateurs qui ont montré dans le choc anaphylactique du chien la contraction des muscles lisses, cette contraction étant provoquée par une substance versée dans la circulation par le foie. Il suffit d'ailleurs d'insérer dans la circulation d'un chien neuf le foie d'un chien sensibilisé pour que le premier fasse un choc typique à la suite de l'injection de l'antigène.

Nous avons pu montrer nous-mêmes que le choc anaphylactique s'accompagne chez le chien de la libération d'une substance faisant sécréter l'estomac, aussi bien chez l'animal sensibilisé que chez un congénère qui, lui, est circulatoire-

ment solidaire. Le problème a d'ailleurs été poursuivi encore plus loin par Gebauer-Fuelnegg, Dragstedt et Mullenix, puis par Dragstedt et Mead, qui ont pu caractériser l'histamine au cours du choc anaphylactique dans le sang de la veine sus-hépatique et dans la lymphe du canal thoracique. Ces mêmes auteurs ont montré que l'histamine disparaît rapidement de la circulation, et dix minutes après le début du choc, son taux est revenu à la normale ou peut même être inférieur.

C'est dans le choc anaphylactique du cobaye que la libération de l'histamine semble être le mieux connue. Chez cet animal, la principale source de cette substance semble être le poumon. Bartosch, Feldberg et Nagel ont montré sur le poumon perfusé du cobaye sensibilisé une décharge d'histamine à la suite de l'addition de l'antigène. Les épreuves d'identification, complétées par la suite par Daly et Schild, ont été concluantes au point qu'il ne s'agit plus d'une quelconque substance histaminique, mais certainement de l'histamine elle-même.

Une troisième série de travaux utilisait les techniques de choc anaphylactique des organes isolés, découvert par Schultz et particulièrement bien étudié par Dale. Ce phénomène consiste en une contraction de l'intestin ou de l'utérus isolé d'un cobaye sensibilisé lorsqu'on met l'antigène au contact de l'organe. Une seconde addition d'antigène reste sans effet, le muscle ayant été désensibilisé. En dehors de l'intestin et de l'utérus, le choc anaphylactique *in vitro* a pu être provoqué sur le muscle bronchique, sur le cœur, etc.

Nous avons mis au point une technique d'anaphylaxie des organes isolés qui a l'avantage de permettre l'étude des tissus non contractiles et aussi d'extraire la substance responsable de la contraction qui peut ainsi être caractérisée sur d'autres tests. Notre expérience consiste simplement à mettre en présence des fragments d'organe avec l'antigène, le tout baignant dans une solution physiologique (liquide de Tyrode). On constate alors que l'addition de l'antigène à certains organes des animaux sensibilisés enrichit le liquide en une substance ayant tous les caractères de l'histamine. Les mélan-

ges témoins (tissu de cobaye neuf avec l'antigène, tissu de cobaye sensibilisé sans antigène, etc.) se montrent inactifs.

Nous avons étudié, à l'aide de cette technique, un certain nombre d'organes de cobaye et nous avons constaté que la réaction est fortement positive avec le poumon, l'intestin et le rein (0,75 à 2 γ d'histamine libérée par gr. de tissu), faiblement positive avec la rate, le cerveau et la peau (moins de 0,5 γ d'histamine) et négative avec le cœur et le muscle strié. Ignorant certainement nos travaux, Schild a publié un an après les mêmes expériences, avec des résultats identiques aux nôtres.

Il semble donc aujourd'hui bien démontré que le choc anaphylactique est dû à la mise en circulation de l'histamine par certains organes (foie chez le chien; poumon, reins, etc. chez le cobaye). Cependant, l'histamine ne peut expliquer tout le choc anaphylactique : l'incoagulabilité du sang observé chez le chien ne peut être mise sur son compte et il n'est pas invraisemblable que l'anaphylaxie du lapin relève d'un mécanisme différent. D'ailleurs, l'explication du choc par l'histamine laisse intact tout le problème immunologique de l'anaphylaxie.

On a longtemps discuté sur la provenance de l'agent responsable du choc anaphylactique. Aronson pensait qu'il naissait d'une sorte de digestion parentérale de l'antigène. Friedberger, Doerr, et plus récemment Bartosch, puis Schild, ont montré que l'histamine ne pouvait provenir que des tissus eux-mêmes. A la suite des travaux de Watanabe, on pouvait supposer que la sensibilisation consiste en une accumulation d'histamine dans certains organes qui la libéreraient, au moment du déclenchement du choc. Cette hypothèse ne semble pouvoir se vérifier (Feldberg). Parrot s'est demandé si les organes des cobayes sensibilisés n'avaient pas un pouvoir décarboxylant accru pour l'histidine. Ses expériences effectuées sur le rein ont donné des résultats négatifs. L'histamine est donc préformée dans les cellules de l'organisme sensibilisé, mais nous ignorons le mécanisme par lequel elle se trouve versée dans la circulation.

On sait depuis longtemps que l'injection intraveineuse de

peptone détermine chez le chien un choc en tous points superposable à celui de l'anaphylaxie. On avait bien pensé que ce choc était dû à l'histamine contenue dans la plupart des peptones du commerce, mais Hanke et Koessler, puis Clark ont montré que la peptone dépourvue d'histamine était également capable de provoquer le choc. Les travaux récents ont montré par contre que la peptone agit en provoquant une libération d'histamine; Feldberg et O'Connor ont étudié le phénomène sur le poumon perfusé du cobaye de même que Dragstedt et Mead l'ont constaté chez le chien. Nous avons pu constater nous-mêmes une augmentation considérable de l'histaminémie plasmatique au cours du choc peptonique du chien, cette augmentation étant parallèle et synchrone à la baisse de la pression artérielle.

Avant même qu'on ait apporté les preuves décisives du rôle de l'histamine dans les états de choc, Dale avait formulé une théorie générale selon laquelle les cellules réagissent aux agents irritants et traumatisants par une libération d'histamine. Cette théorie étendrait le rôle de cette substance à d'autres chocs, en particulier au choc traumatique. On sait qu'à la suite de la guerre de 1914, les travaux de nombreux physiologistes et cliniciens tendaient à faire admettre une théorie toxique de ces chocs. Par la suite, McIvert et Haggard ont pu démontrer la mise en liberté d'une substance hypotensive chez les chiens traumatisés. Cependant, la plupart des auteurs modernes rejettent la théorie toxique et insistent sur l'importance du rôle joué par la déperdition de liquide au niveau du traumatisme, amenant une diminution de la masse sanguine circulante. La question reste donc en suspens et ne pourra être révisée qu'à la suite de nouvelles recherches.

Le rôle de l'histamine est mieux démontré dans les brûlures. Bennett et Drury ont montré que le cœur isolé du chat, soumis à l'action de l'eau bouillante, met en liberté de l'histamine et de l'adénosine. Barsoum et Gaddum ont fait des dosages d'histamine dans le sang des brûlés et ont constaté une augmentation de son taux. Bachmann a constaté la mise en liberté d'histamine dans l'intestin perfusé du chat sous l'in-

fluence de la chaleur. Lewis admettait que les rayons ultraviolets et les rayons X pouvaient mettre en liberté des substances H. Pinna et Margulis ont étudié récemment l'insolation chez le cobaye et ont constaté une symptomatologie exactement superposable à celle du choc histaminique. Forfota pense que les effets généraux des rayons X sont dus à l'histamine, mais il n'apporte aucune preuve directe en faveur de sa conception.

Des travaux récents ont apporté, par contre, des arguments impressionnants en faveur de l'intervention de l'histamine dans un certain nombre de processus toxiques. Nombreux auteurs avaient montré que les venins des divers serpents (Feldberg; Tetsch et Wolff), celui de l'abeille (Marcon et Derevici), de la scolopendre (Konisi), etc. contenaient de l'histamine. La quantité renfermée par ces venins est cependant insuffisante pour produire des effets généraux. Feldberg et Kellaway ont, par contre, démontré que la mise en circulation des venins détermine une libération importante d'histamine, du même ordre que dans le choc anaphylactique. Dans leur dernier travail, ces auteurs ont donné une théorie générale du mode d'action de ces venins. Ils détermineraient d'abord la formation de lysocithine qui, par l'augmentation de la perméabilité cellulaire qu'elle provoque, permettrait la libération d'histamine. Bien entendu, ce dernier phénomène n'expliquerait pas toute l'action des venins, seulement les manifestations de collapsus vasculaire.

Certaines toxines microbiennes pourraient sans doute agir par un mécanisme analogue. Feldberg et Keogh ont montré que la toxine staphylococcique détermine une libération d'histamine dans le poumon du cobaye.

La substance toxique responsable des phénomènes généraux de l'occlusion intestinale a été assimilée récemment à l'histamine. On a constaté la très grande richesse en histamine du liquide péritonéal exsudé à la suite de la ligature haute de l'intestin (Akiyama et Urabe). Ce fait a été confirmé par Aird et Henderson.

Des substances toxiques chimiquement définies semblent

pouvoir libérer également de l'histamine. Bartosch l'a montré sur le poumon du cobaye pour certains hydrocarbures linéaires et cycliques. Heubner et Bachman, puis Bachmann ont pu mettre en liberté l'histamine de l'intestin perfusé du chat par des produits toxiques variés, en particulier par les sels de mercure.

Signalons, enfin, l'hypothèse de Selye selon laquelle l'histamine interviendrait au moins en partie dans le syndrome général que cet auteur a décrit sous le nom de « alarm reaction ». Il s'agirait de phénomènes complexes, toujours les mêmes, survenant chez des animaux soumis à des stimuli nocifs variés (exposition au froid, à la chaleur, agents toxiques chimiques, traumatismes, etc.).

Dans l'ensemble, on peut dire que la notion de la libération d'histamine donne une unité pathogénique à des états extrêmement divers mais que l'observation clinique a déjà réunis sous la même dénomination de choc.

CHAPITRE IV

SUBSTANCES HISTAMINIQUES ET REACTIONS CIRCULATOIRES LOCALES

L'irrigation des tissus est soumise à des variations incessantes en rapport avec de multiples facteurs internes et externes. Parmi ces facteurs, les uns sont physiologiques et commandent l'adaptation des circulations locales aux diverses circonstances du fonctionnement des tissus. D'autres facteurs sont pathologiques et résultent de l'agression des tissus par des agents toxiques physiques, chimiques ou biologiques ou encore par des perturbations circulatoires. Dans nombre de ces phénomènes on invoque depuis longtemps l'intervention de processus humoraux mettant en jeu des déchets métaboliques, des modifications de la concentration en ions H, etc. On n'envisagera ici le problème que dans la mesure où l'histamine ou des substances histaminiques peuvent y être impliqués.

L'une des plus banales et les plus anciennement connues de ces réactions circulatoires locales est l'hyperémie fonctionnelle. On sait, depuis Chauveau, qu'un muscle qui se contracte ou une glande qui sécrète est le siège d'une vasodilatation. On ignore si le système nerveux vasomoteur intervient ou non dans ce phénomène. Il semble, par contre, bien démontré qu'il se produit au cours de l'hyperémie fonctionnelle une libération d'histamine. L'hypothèse, émise par MacLeod, a été appuyée par Lewis et Grant et a reçu dernièrement une confirmation expérimentale. Schulte a déjà constaté que la teneur du muscle strié en substances histaminiques diminue à la suite de sa contraction. Anrep et Barsoum ont pu démontrer la libération d'histamine par la contraction musculaire en dosant cette substance dans le sang veineux des gastrocnémiens. Chaque gramme de muscle en tétanos pro-

duirait 0,45 γ d'histamine par minute. Anrep, Barsoum et Talaat ont démontré le même phénomène pour le myocarde qui libérerait de l'histamine à chaque systole. Tous les facteurs qui augmentent le travail cardiaque augmenteraient aussi la production d'histamine; il en est ainsi de l'adrénaline et de l'éphédrine (Marcou et Parhon). Ces faits ont été contestés récemment par Code, Evans et Gregory. En tout cas, l'histamine libérée par le travail cardiaque ne parviendrait pas dans la circulation générale, car elle serait retenue ou détruite par les poumons.

Un autre phénomène vraisemblablement physiologique est l'hyperémie réactionnelle (reactive hyperaemia), bien étudiée par Lewis. Elle consiste en une vasodilatation consécutive à l'oblitération artérielle dans un territoire donné. Selon l'hypothèse de Lewis, les substances H étant produites d'une façon continue par les tissus, l'interruption de la circulation donnerait lieu à leur accumulation qui déterminerait ainsi la vasodilatation. Barsoum et Gaddum, puis Marcou et ses collaborateurs ont constaté une augmentation de l'histamine dans le sang veineux d'un membre soumis à un bref arrêt circulatoire. Frey, de son côté, pense que c'est la callicréine qui est responsable de l'hyperémie réactionnelle. Cette substance se trouve en effet dans le sang sous une forme inactive qui peut être réactivée par l'acidification du milieu. Or, on sait que l'arrêt circulatoire détermine très rapidement un abaissement du pH (Rous et Drury). Nous ne connaissons pas les rapports avec l'hyperémie réactionnelle du phénomène récemment décrit par Malméjac, consistant en une vasodilatation consécutive au pincement même extrêmement bref de l'artère.

On sait qu'un certain nombre de stimuli mécaniques, physiques et chimiques (sans atteindre une intensité pathologique) donnent lieu à des réactions vasculaires. Il en est ainsi des excitations cutanées (frottement, grattage, chaleur, froid, rayons solaires, etc.) dans lesquelles Lewis admet une libération de substance H. Il n'est guère possible d'apporter une démonstration expérimentale de cette théorie sans dépasser

ser l'intensité physiologique du stimulus. Nous avons constaté une légère augmentation de la sécrétion gastrique par l'excitation électrique de la peau, Kalk a vu se produire le même phénomène chez l'homme après frottement énergique de la peau. Les réactions thermiques sont plus nettes. Nous avons pu constater une augmentation de la sécrétion gastrique à la suite de l'immersion d'une patte dans l'eau à 50°. Hildebrandt a montré récemment que le réchauffement par la diathermie ou par les ondes courtes augmente l'histamine sanguine chez le chien. En perfusant l'intestin du chat, nous avons pu déceler la libération d'histamine à la suite du réchauffement de l'intestin à 50°. L'érythème solaire, d'une production plus lente que les phénomènes précédents, a été attribué par Krogh à la libération d'une hypothétique colloïde H. Nos travaux en cours tendent à impliquer dans ce phénomène un corps entrant dans le cycle de la mélanogénèse.

Les stimuli plus intenses, atteignant l'intensité des excitants pathologiques, sont plus accessibles à l'expérimentation. On a beaucoup étudié les phénomènes inflammatoires cutanés consécutifs à l'application de substances comme l'essence de moutarde, l'huile de croton, la cantharidine, etc. Loos a pu constater une augmentation considérable de l'histamine dans l'oreille du lapin soumise à cette irritation. Plus récemment, Riesser est arrivé aux mêmes conclusions. Malheureusement, ce fait manque de valeur car, étant donné l'histamine sanguine très élevée du lapin, il est naturel que tout territoire, siège de vasodilatation ou à plus forte raison d'extravasation sanguine, présente une élévation de sa teneur en histamine.

Menkin a consacré récemment une série de travaux à l'inflammation au point de vue de son mécanisme chimique local. En injectant de l'essence de térébenthine dans la plèvre des animaux il provoque une inflammation et montre la mise en liberté d'une substance qui en serait responsable. Cette substance, appelée leucotaxine, aurait été obtenue par Menkin sous une forme cristallisée et serait différente de

l'histamine. Cependant, les expériences de Menkin ont été reprises récemment par Rocha e Silva et par Loos qui tendent à identifier la leucotaxine avec l'histamine. Il est vraisemblable qu'il faut admettre l'interprétation de Moon qui attribue les phénomènes vasculaires de l'inflammation à l'histamine, mais qui pense que la diapédèse leucocytaire doit être due à une autre substance, l'histamine ne possédant aucune action chimiotactique.

Nous avons déjà vu que la mise en circulation de certains produits toxiques déterminait une libération d'histamine. Nous avons pu constater, avec Contiades et Palmer, que l'injection intra-artérielle de produits irritants, tels que le nitrate d'argent et un produit employé en artériographie, détermine en même temps qu'une stimulation de la sécrétion gastrique, la production de lésions locales.

L'irritation chimique des voies respiratoires peut également libérer de l'histamine. Garan a constaté le phénomène sur le poumon perfusé du cobaye. Nous-mêmes, avec Bolgert, avons constaté une augmentation considérable de l'histamine sanguine chez le cobaye et le chien, à la suite de l'inhalation de vapeurs irritantes (HCl, NO₂, etc.). Cette augmentation semble être proportionnelle à l'étendue et à la gravité des lésions pulmonaires consécutives à l'irritation pulmonaire, sauf pour les cas rapidement mortels où, au contraire, on assiste à une chute brusque du taux de l'histamine sanguine.

Nous avons étudié tout particulièrement le comportement des substances histaminiques à la suite des embolies. Dans une première série de travaux, nous avons constaté la stimulation humorale de la sécrétion gastrique dans l'embolie cérébrale, intestinale et pulmonaire. Plus récemment, nous avons repris l'étude des embolies à l'aide de méthodes plus précises. Nous avons étudié chez le cobaye l'embolie pulmonaire en dosant l'histamine dans le sang artériel avant et après l'injection de poudre de lycopode dans la jugulaire. Nous avons constaté une forte augmentation de la substance dans les minutes qui suivent l'embolie; l'augmentation étant proportionnelle à l'étendue du territoire embolisé, sauf pour

les cas rapidement mortels où il y a eu au contraire une baisse. Nous avons pu confirmer également la libération d'histamine dans l'intestin perfusé du chat. Nous reviendrons plus loin sur l'interprétation de ces faits.

Etant donné le rôle de l'histamine dans le choc anaphylactique, on peut se demander si cette substance n'intervient pas dans l'anaphylaxie locale. Riesser a étudié le phénomène d'Arthus de la peau du lapin et conclu à une augmentation considérable de l'histamine dans la peau où siège la lésion. Rocha e Silva arrive aux mêmes conclusions concernant l'allergie hémorragique de Schwartzman, phénomène sans doute voisin du premier. Nous faisons cependant des réserves quant à l'interprétation des résultats de ces auteurs, pour des raisons exposées plus haut, qui font du lapin un animal peu approprié aux recherches sur l'histamine.

Ainsi donc, si de nombreux faits indiquent que l'histamine intervient dans la régulation circulatoire locale, ainsi que dans ses troubles, il reste encore beaucoup de points obscurs dans ce problème.

CHAPITRE V

SUBSTANCES HISTAMINIQUES ET TRANSMISSION CHIMIQUE DE L'INFLUX NERVEUX

Nos connaissances sont encore fort incomplètes sur les processus nerveux vasodilatateurs, ainsi que sur le trajet, la nature et le mode d'action des nerfs qui y participent. Il n'existe en somme que deux nerfs vasodilatateurs sur lesquels tous les auteurs sont d'accord : la corde du tympan et le nerf érecteur. Il y a, en outre, deux catégories de nerfs vasodilatateurs qui font l'objet de discussions : les vasodilatateurs sympathiques, pour lesquels nous renvoyons à une revue récente de Burn, et les vasodilatateurs dits antidromiques qui nous retiendront plus longtemps.

Les travaux de Stricker, de Gaertner, de Morat et surtout ceux de Bayliss ont démontré d'une façon indubitable que les racines rachidiennes postérieures contiennent des éléments centrifuges dont l'excitation donne lieu à une vasodilatation. La nature exacte de ces éléments fait encore l'objet de discussions dont l'état actuel est résumé dans un travail récent de Wybauw. Le fait de la vasodilatation provoquée par l'excitation du bout périphérique des racines postérieures ne fait pas de doute. On est également d'accord sur les caractères particuliers de cette vasodilatation : long temps de latence, persistance de l'effet après la cessation de l'excitation et efficacité remarquable des stimuli mécaniques.

Il y a longtemps que l'on a supposé l'intervention d'un transmetteur chimique dans ce processus. Les premières données expérimentales furent publiées par Lewis et Marvin, permettant de conclure à l'existence d'un processus chimique intermédiaire entre l'excitation nerveuse et la vasodilatation. Il devait s'agir d'un corps relativement stable, moins

rapidement détruit que l'adrénaline ou l'acétylcholine. Puis Kibjakow a montré que le sang veineux d'une patte s'enrichit pendant la vasodilatation antidromique en une substance capable de reproduire la vasodilatation sur un autre territoire. Foerster a pu démontrer la libération d'une substance chez l'homme, en expérimentant d'une façon indirecte.

La nature de la substance libérée constitue le point le plus controversé. Selon Lewis et selon Krogh, il s'agirait d'une substance histaminique. Cependant, Dale, par analogie avec d'autres processus de vasodilatation, attribue à ce phénomène un mécanisme de transmission cholinergique. Les seuls faits expérimentaux tendant à confirmer l'hypothèse de Dale sont ceux qui ont été mis en évidence par Wybauw. Cet auteur a montré que la vasodilatation antidromique est augmentée par l'érésine. En perfusant une patte, il a pu mettre en évidence dans le perfusat prélevé pendant la vasodilatation une substance agissant sur le muscle de sangsue et sur le cœur de grenouille. A vrai dire, les résultats de Wybauw ne paraissent pas pouvoir emporter la conviction et il faudra peut-être, pour les interpréter, tenir compte des faits récemment montrés par Fleisch et ses collaborateurs. Ces auteurs ont montré que de mauvaises conditions circulatoires peuvent faire apparaître dans le sang veineux une substance analogue à l'acétylcholine, mais qui en diffère par certains caractères. De toute façon, Wybauw n'a eu de résultats nets que chez le chat et il se rend compte que l'acétylcholine ne peut expliquer toute la vasodilatation antidromique.

Nous avons consacré à ce problème une série de travaux publiés depuis 1935. Dans les premiers, nous avons employé la méthode de la sécrétion gastrique et nous avons constaté que l'excitation du bout périphérique d'un certain nombre de nerfs donnait lieu à une stimulation de cette sécrétion, même chez les animaux circulatoirement reliés à ceux qui subissaient l'excitation. Ces nerfs sont le saphène interne, le splanchnique, le phrénique dans son trajet cervical et le lingual.

Le saphène interne du chien contient des fibres vasodilatatrices antidromiques et l'excitation de son bout périphérique (à l'exclusion de celle de son bout central) stimule la sécrétion gastrique. Cette stimulation fait défaut lorsque la veine fémorale est oblitérée pendant l'excitation nerveuse.

Le splanchnique contient, en dehors d'un fort contingent sympathique, la presque totalité des nerfs sensitifs des viscères abdominaux (Bayliss; Harper, McSwiney et Suffolk). En dehors de l'augmentation de la sécrétion gastrique que provoque l'excitation de ce nerf, nous avons constaté la production de lésions hémorragiques des viscères abdominaux. Nous avons consacré un travail à la systématisation topographique de ces lésions, en excitant individuellement chaque racine postérieure correspondant au splanchnique,

Au cours de nos travaux sur les voies vasodilatatrices pulmonaires, nous avons pu constater que le nerf phrénique du chien contenait de tels éléments qui quittent la moelle par les racines postérieures de C₃ à C₇, empruntent le trajet cervical du phrénique, passent par une anastomose entre ce nerf et le sympathique, traversent le ganglion étoilé puis s'unissent aux voies sympathiques destinées aux poumons. D'autres nerfs vasodilatateurs pulmonaires viennent des racines postérieures thoraciques jusqu'au niveau de D₇. Or, l'excitation du phrénique au cou, ainsi que celle des racines, provoque une stimulation de la sécrétion gastrique et aussi des lésions hémorragiques ou œdémateuses du poumon.

Le cas de la corde du tympan a longuement retenu notre attention. On sait que l'excitation de ce nerf provoque une sécrétion de la glande sous-maxillaire et en même temps une vasodilatation. L'atropine permet de dissocier les deux phénomènes, en inhibant la sécrétion salivaire et en laissant persister la vasodilatation. D'ailleurs, cette dernière présente tous les caractères de la vasodilatation antidromique (Machol et Schilf). Nous avons pu constater que l'excitation du bout périphérique du lingal (pendant son trajet qui contient la corde du tympan) stimule la sécrétion gastrique, mais seulement lorsque la sécrétion salivaire

est supprimée par l'injection préalable d'atropine. Il semble donc que la substance active, au lieu de passer dans le sang, peut s'éliminer par la salivè. Effectivement, l'injection intra-veineuse lente de la salive obtenue pendant l'excitation nerveuse augmente la sècrétion gastrique. Nous avons pu, par la suite, identifier la substance salivaire avec la callicréine.

Nous avons poursuivi l'étude de la substance médiatrice à l'aide de méthodes plus précises, en prélevant le sang veineux au sortir de l'organe et en le soumettant à diverses épreuves pharmacologiques. Nous avons travaillé avec le plasma obtenu par centrifugation du sang rendu incoagulable par le moranyl ou surtout le liquoïde. Nous avons pu constater ainsi que l'excitation de la corde du tympan enrichit le sang veineux lingual en une substance qui fait contracter l'intestin du chien. Il ne s'agit cependant pas de la callicréine car notre substance résiste à une brève ébullition et n'est pas inactivée par le contact du sang. De plus, elle fait contracter aussi l'intestin du cobaye, insensible à la callicréine.

Nous avons constaté aussi que cette même substance se retrouve dans le sang de la veine fémorale après excitation des racines postérieures lombaires. Nous avons pu définir un certain nombre de ses propriétés chimiques : elle est soluble dans l'alcool éthylique, dans l'alcool amylique et dans l'éther; insoluble dans l'acétone, le chloroforme, le benzène et l'éther de pétrole. Elle dialyse à travers une membrane de cellophane. Elle est adsorbée par le noir animal, mais pas par la permutite. Bien qu'elle résiste à une ébullition brève, elle est détruite à 100° aussi bien en milieu neutre qu'en milieu acide ou alcalin. Nous avons mis à profit la solubilité de cette substance dans l'éther (propriété extrêmement rare parmi les substances agissant sur les muscles lisses) pour la purifier et tenter de l'identifier. Nos résultats sont jusqu'ici négatifs : il ne s'agit pas de l'histamine ni de l'acétylcholine ni, d'une façon générale, d'un dérivé de la choline. La substance qui présente le plus d'analogies avec elle est l'agent vasodilatateur qui prend naissance à

partir de l'adrénaline au contact de certains tissus (Heirman et Bacq) et que nous avons étudié récemment.

Il semble donc certain aujourd'hui que le médiateur de la vasodilatation antidromique n'est pas identique à la substance libérée au cours du choc anaphylactique et au cours de divers phénomènes circulatoires locaux, étudiés dans les chapitres précédents. Il est vraisemblable cependant encore que l'histamine a des rapports avec le système nerveux, dans les phénomènes de réflexe d'axone que nous allons étudier dans le chapitre suivant.

Nous avons également étudié, à l'aide de la sécrétion gastrique, le médiateur éventuel de la vasodilatation réflexe obtenue par l'excitation électrique des nerfs de Cyon et de Hering ou par l'hypertension sino-carotidienne. Nous avons constaté dans tous ces cas la mise en liberté d'une substance stimulant la sécrétion gastrique, mais l'étude de ces phénomènes n'a pas été reprise par des méthodes plus précises.

Nous devons avouer à l'heure actuelle que l'histamine elle-même ne semble pas pouvoir jouer le rôle d'un véritable médiateur de l'influx nerveux, contrairement à ce que nous avons pensé à la suite de nos premières recherches.

CHAPITRE VI

ROLE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE DE L'HISTAMINE ET DES SUBSTANCES HISTAMINIQUES

Il ne suffit pas de constater la présence d'une substance dans l'organisme pour lui assigner de ce fait un rôle physiologique. Ainsi, bien que Dale admette que l'histamine est un constituant cellulaire constant, il pense qu'elle ne peut être libérée qu'à la suite d'une irritation ou un traumatisme cellulaire, donc seulement dans des conditions pathologiques. Les diverses opinions exprimées par les auteurs peuvent être classées en trois groupes. Citons seulement pour mémoire la théorie ancienne, récemment reprise par Lœper, selon laquelle l'histamine est un produit d'origine bactérienne dont la présence n'est qu'accidentelle dans l'organisme animal. Vient ensuite l'opinion de Dale que nous venons de résumer ci-dessus. Par contre, selon Lewis et plus récemment selon Gaddum, Anrep et ses collaborateurs, l'histamine intervient dans un certain nombre de processus physiologiques. Tel est également l'avis de notre Maître, M. Tinel.

En adoptant l'opinion de ces derniers auteurs, il s'agit d'élucider la modalité d'action de cette substance. Dans notre ouvrage précédent, nous mettions en rapport presque toutes les actions de l'histamine avec le système nerveux végétatif et nous décrivions un mode de transmission histaminergique de l'influx nerveux, destiné à prendre place à côté des modes cholinergique et adrénergique de Dale. Aujourd'hui, il faut renoncer à cette hypothèse. S'il est infiniment vraisemblable que l'histamine remplit une fonction physiologique (dans l'hyperémie fonctionnelle du muscle strié et du myocarde et dans l'hyperémie réactionnelle), ses rapports avec le système nerveux doivent être envisagés

sous un jour différent. En étudiant la vasodilatation déterminée par la chaleur, nous avons constaté que l'immersion d'une patte dans de l'eau à 50° détermine chez le chien une sécrétion gastrique. Nous avons vu aussi que la simple section des nerfs de la patte, loin de supprimer le phénomène, l'exagère. Par contre, si l'on laisse dégénérer les nerfs, le réchauffement de la patte ne produit plus ni vasodilatation ni sécrétion gastrique. On peut donc affirmer que la vasodilatation thermique se produit par un réflexe d'axone, comme tendent à la démontrer également les conclusions de Wybauw. Or, sous l'influence de la chaleur, c'est bien l'histamine qui se libère (Bachmann et Hildebrandt, confirmés par nos recherches inédites).

Ces faits semblent bien montrer que le mode d'action de l'histamine est lié à l'intégrité de certains éléments nerveux. Il est difficile de se faire une opinion sur les rapports qui unissent cette substance au système nerveux, mais on peut, provisoirement au moins, supposer que l'histamine, libérée par l'excitation directe de certaines cellules (sans doute des cellules endothéliales des capillaires), excite les terminaisons nerveuses sensibles et déclenche des réflexes d'axone. Ainsi, l'histamine serait non pas un transmetteur chimique de l'influx nerveux, mais un médiateur entre l'excitation cellulaire et le système nerveux.

Quant au rôle pathologique de l'histamine, nous avons décrit deux séries de cas sous le nom de syndrome histaminique général et syndrome histaminique local. Le premier se produit chaque fois qu'en un point de l'organisme il se libère une quantité suffisante d'histamine pour passer dans la circulation générale et déterminer ainsi des effets à distance. Les syndromes histaminiques locaux semblent être dus soit à une libération moins abondante soit à un mode de libération différent entravant la mise en circulation rapide du produit et facilitant ses effets locaux.

Le type expérimental de syndrome histaminique général est le choc anaphylactique du cobaye et du chien et le choc peptonique de ce dernier. En clinique humaine, de tels syn-

dromes peuvent s'observer dans les accidents sériques aigus et dans le choc nitritoïde provoqué par le novarsénobenzol et autres médicaments chimiothérapiques. L'histamine intervient peut-être aussi dans certains états posttraumatiques et postopératoires. Michalowski a décelé chez les sujets atteints de choc opératoire l'apparition dans le sang d'une substance semblable à l'histamine. Burstein et Ollivier incriminent dans ces cas les polypeptides qui sont assez mal définis aujourd'hui pour pouvoir laisser une large part à des substances histaminiques.

L'intervention de l'histamine dans les états toxi-infectieux graves (état typhoïde, syndromes malins de la diphtérie, de la scarlatine, etc.) est infiniment vraisemblable. Nous avons vu que certaines toxines microbiennes libèrent l'histamine dans certaines conditions expérimentales. D'autre part, les travaux de Reilly et ses collaborateurs ont montré que les lésions locales de la typhoïde se produisent par un mécanisme nerveux. Celui-ci agit-il grâce à une « action trophique du sympathique » (Marquezy et Ladet) ou par un processus chimique, nous ne savons pas. En tout cas, si l'histamine intervient dans ces états, c'est avant tout pour provoquer le collapsus cardiovasculaire qui caractérise certaines maladies infectieuses graves (Warfield).

De nombreux auteurs ont constaté que l'insuffisance cardiaque, même légère, s'accompagne d'une augmentation de l'histaminémie (Cerqua, Barsoum et Smirk, Pocoulé). Nous ne savons pas si cet excès d'histamine est plasmatique ou globulaire, nous ignorons donc sa signification. Il n'est pas impossible qu'il intervienne dans la production des œdèmes.

On a admis le rôle de l'histamine dans un grand nombre d'états pathologiques, mais sans preuves suffisantes. Mentionnons seulement l'intoxication gravidique (Hussy). A ce propos, notons l'existence d'une histaminurie chez un certain nombre de femmes enceintes normales et pathologiques. Marcou et ses collaborateurs ont constaté une chute importante de l'histamine sanguine à l'approche de l'accouchement.

Les syndromes histaminiques locaux ont pu être définis

par l'expérimentation. Lorsqu'on injecte dans le vaisseau afférent d'un viscère une petite quantité d'histamine, on constate, dans les heures qui suivent, l'apparition d'une lésion caractérisée par une intense dilatation vasculaire, une diapédèse hémorragique et une exsudation œdémateuse. De telles lésions peuvent être observées dans trois conditions expérimentales : dans l'anaphylaxie, après les embolies et à la suite de certaines excitations nerveuses.

Les lésions hémorragiques locales du choc anaphylactique sont connues depuis longtemps (Richet). Quant à l'anaphylaxie locale, ainsi que le phénomène de Schwartzman, s'ils réalisent des lésions hémorragiques semblables à celles de l'histamine, le rôle de cette substance dans leur production ne peut être établi avec certitude pour des raisons que nous avons données plus haut.

Nous avons pu établir la libération d'histamine dans les embolies. Ce fait peut être interprété soit comme le résultat de la désagrégation cellulaire consécutive à la perturbation circulatoire soit comme un processus actif. L'histamine serait alors libérée à la faveur d'une excitation de l'endothélium vasculaire, déclencherait une série de réflexes d'axone. Les phénomènes vasomoteurs déterminés par ces derniers seraient à la base de la production de l'infarctus post-embolique. On peut citer en faveur de cette conception le fait que la libération d'histamine précède la formation des lésions. Ces lésions paraissent riches en histamine (Duquesne), de sorte que l'histamine libérée diffuse en partie dans la circulation et reste en partie dans le territoire embolisé. Il est vraisemblable qu'un processus analogue est également à la base des lésions pulmonaires déterminées par les gaz toxiques.

Nous avons pu déterminer des lésions toute^s semblables aux précédentes par l'excitation des racines postérieures correspondantes aux poumons et aux organes abdominaux ou par celle des nerfs qui contiennent les fibres de ces racines (splanchnique). Nous ne sommes pas aujourd'hui en mesure d'expliquer le mode de production de ces lésions.

Le nombre de faits expérimentaux contraste avec la pauvreté des recherches cliniques. En pathologie vétérinaire, Akerblom a décrit une affection articulaire du cheval, caractérisée par de l'œdème et qui constituerait une véritable « histaminose », car elle peut être reproduite par l'histamine. Il est difficile d'en conclure, comme le fait l'auteur, que certaines affections articulaires de l'homme reconnaissent la même origine.

De notre côté, nous avons effectué un grand nombre de dosages d'histamine dans le sang de malades atteints d'affections diverses (les détails de ces recherches sont exposés dans les thèses de Brincourt, de Pocoulé et de Parrot). L'interprétation de ces faits est assez délicate car, comme on le voit en expérimentation, les modifications de l'histaminémie sont très fugaces. On peut craindre que dans les conditions cliniques, on arrive presque toujours trop tard. Nous avons eu cependant quelques résultats intéressants.

Parmi les affections cutanées, on a soulevé l'hypothèse histaminique dans le zona (Lewis) et dans l'urticaire (Fiesinger et Gajdos). Nous avons constaté nous-mêmes une augmentation de l'histaminémie dans ce dernier cas. Mais ce sont surtout les affections pulmonaires qui ont retenu notre attention. Frugoni a émis l'hypothèse, il y a plusieurs années, que l'œdème aigu du poumon est dû à une libération locale d'histamine. Parmi nos dosages, c'est au cours de ces états que nous avons trouvé les chiffres les plus élevés d'histamine sanguine. Nous avons trouvé également une augmentation nette de l'histaminémie au cours des crises d'asthme. Nous avons quelques observations très nettes à ce sujet. Quant aux dosages d'histamine dans les crachats, ils n'ont probablement aucune valeur car leurs résultats dépendent d'une production bactérienne. L'asthme constitue vraisemblablement un phénomène d'anaphylaxie bronchique avec libération d'histamine dont l'action broncho-constrictrice déclanche la crise (Tinel). Le rôle de l'histamine pouvait encore être supposé dans les ulcères gastriques (Mc Ilroy; Buchner, Siebert et Mollog; Harde; O'Saughnessy; etc.), dans

les recto-colites hémorragiques, dans l'appendicite (Selye). Nous avons constaté une élévation du taux de l'histamine dans les crises de migraine.

Dans l'ensemble, l'histamine joue certainement un rôle important dans des processus locaux qui restent soit des troubles fonctionnels purs ou bien aboutissent à la formation de lésions. Les pathologistes allemands de l'Ecole de Ricker étudient, depuis longtemps, ces lésions sous le nom d'hyperémie péristatique, et l'attribuent à certaines actions nerveuses. D'autre part, la morphologie de ces lésions rappelle de très près ce que Roessle a décrit sous le nom d'inflammation hyperergique. Les travaux de Heinlein ont montré que l'histamine, administrée d'une façon prolongée, peut donner lieu à des lésions semblables à certaines infections chroniques, classées dans les lésions hyperergiques. L'histamine joue peut-être un rôle dans les phénomènes inflammatoires qui s'ajoutent à certaines infections chroniques dont ils déterminent les poussées évolutives. Il en est peut-être ainsi dans certaines tuberculoses pulmonaires (Brincourt; Bezançon et Delarue).

La notion d'une intervention de substances histaminiques permettra peut-être un jour de relier entre eux des faits au premier abord très dissemblables et qui vont de l'infarctus post-embolique jusqu'à l'anaphylaxie locale.

CHAPITRE VII

ESSAIS DE THERAPEUTIQUE EXPERIMENTALE

Etant donné le rôle que semble jouer l'histamine dans la pathologie, il se pose, au sujet de cette substance, le problème capital des moyens aptes à combattre les syndromes histaminiques. Nous avons abordé ce problème en cherchant à empêcher certains phénomènes suscités par la mise en liberté de l'histamine.

Le moyen le plus simple est celui qui consiste à empêcher l'action de l'histamine libérée à l'aide de ses antagonistes pharmacologiques. Nous avons vu quels étaient ces antagonistes. En pratique, l'adrénaline a déjà été utilisée avec succès dans des cas où l'intervention de l'histamine est très probable: œdème aigu du poumon (Cl. Vincent; Soulié). Par contre, les sympatholytiques synthétiques ne semblent empêcher l'action de l'histamine que chez le cobaye (Staub). Les essais tentés dans ce sens chez l'homme par Joltrain ne semble pas avoir été concluants.

Une deuxième série de corps susceptibles d'être employés sont ceux qui empêchent la libération de l'histamine. Le type de ces agents est l'acide ascorbique. Les travaux de Hochwald, de Giroud et ses collaborateurs nous montrent que l'acide ascorbique empêche le choc anaphylactique du cobaye, du lapin et du chien. Après nous être assuré que l'acide ascorbique n'est pas un antagoniste de l'histamine et après avoir vu que cette substance n'a aucune influence ni sur la sensibilisation ni sur les phénomènes immunologiques du choc, nous avons fait l'hypothèse qu'elle agissait en empêchant la libération de l'histamine. Nous avons vérifié cette hypothèse à l'aide de notre technique de choc anaphylactique des organes isolés. Nous avons pu montrer, par la suite, sur les animaux entiers, que l'acide ascorbique empêche la libération d'histamine par l'inhalation de gaz toxiques et

prévient, de ce fait, la production des lésions pulmonaires. Hochwald a expérimenté l'acide ascorbique en clinique et a montré la nécessité des fortes doses (0,50 g. chez l'homme), répétées toutes les deux heures, car l'action de l'acide ascorbique s'épuise. Le même auteur a montré que l'action de l'acide ascorbique est liée à son pouvoir d'oxydo-réduction et que d'autres corps ayant ce même pouvoir (glutathion) peuvent exercer une action semblable.

On peut tenter d'employer le pouvoir destructeur de l'histaminase. Tout semble indiquer que cette action s'exerce *in vivo* beaucoup plus rapidement qu'*in vitro*. Œhme a montré, en effet, que l'histamine injectée très lentement est supportée par les animaux à des doses dépassant plusieurs fois la dose mortelle. Suzuki a constaté que l'injection préalable d'histaminase annule les effets de l'histamine injectée ultérieurement. Nous avons constaté nous-mêmes que l'histaminase pouvait empêcher les lésions pulmonaires mortelles consécutives à l'inhalation de vapeurs irritantes. Pratiquement, cette méthode rencontre des objections car seules les injections intraveineuses semblent être actives, et les préparations actuelles d'histaminase ne sont pas suffisamment purifiées pour pouvoir être administrées sans danger par cette voie. La stabilité même de ces préparations n'est pas assurée aujourd'hui.

Il y a d'ailleurs les moyens qui permettent d'exalter le pouvoir histaminasique des tissus et des humeurs sans être obligé de fournir la diastase. Les expériences d'Eichler et Killian, celles de Karady ont démontré l'existence d'une tachyphylaxie à l'histamine. Les animaux traités pendant quelques jours à l'aide d'injections de petites quantités d'histamine deviennent temporairement résistants aux fortes doses de cette substance. Les auteurs japonais ont montré que cette tachyphylaxie était due à l'augmentation du pouvoir histaminasique (Takebayashi). L'utilisation thérapeutique de l'histamine, préconisée dans les maladies allergiques, si répandue depuis quelques années, est, en principe, basée sur cette tachyphylaxie, mais ce principe étant ignoré, l'hist-

mine est employée un peu au hasard. Il n'est pas invraisemblable que certains procédés physiothérapiques (douche filiforme) s'accompagnant d'une libération d'histamine (Alechinsky), les ondes courtes, la diathermie (Hildebrandt), etc. agiraient en produisant cette tachyphylaxie.

L'histaminase semble être augmentée encore par le blocage du système réticulo-endothélial, par la splénectomie (Takebayashi). En étudiant l'histaminase sanguine, nous avons pu confirmer que l'injection d'une suspension de charbon en détermine une augmentation nette. Mais la constatation la plus importante que nous ayons faite à ce sujet est celle qui concerne l'influence de la saignée sur le pouvoir histaminasique du sang. Il se pose un certain nombre de problèmes théoriques encore à ce sujet, en particulier en ce qui concerne l'origine et le sort de l'histaminase libérée par la saignée, mais pratiquement, il n'est pas impossible que le mode d'action de la saignée consiste en partie en une exaltation du pouvoir histaminasique. Celle-ci est en effet surtout efficace dans les cas où l'on est en bon droit d'incriminer le rôle pathogène de l'histamine (œdème aigu du poumon).

Nous continuons à rechercher le moyen le plus propre pour combattre l'effet pathogène de l'histamine. Ces recherches n'ont pas seulement un intérêt théorique en démontrant la réalité de cet effet pathogène, mais nous pensons qu'elles pourront un jour prochain aboutir à des résultats thérapeutiques tangibles.

CONCLUSIONS

1° En dehors des produits de sécrétion spécifiques des glandes endocrines, il existe une série de substances très répandues dans les divers tissus et liquides de l'organisme dont la signification est analogue à celle des hormones. Parmi ces « hormones tissulaires », l'histamine est l'une des plus importantes. Bien que les modalités de son rôle physiologique et pathologique soient encore l'objet de travaux contradictoires, son intervention dans de nombreux processus circulatoires généraux et locaux est indubitable.

2° L'histamine est un constituant normal de certains tissus. Elle se forme dans l'organisme grâce à une diastase décarboxylante et elle se détruit sous l'effet d'une autre diastase spécifique, l'histaminase. Entre ces deux stades ultimes, sa présence est bien démontrée dans les organes, avec prédominance dans certains tissus, toujours les mêmes dans chaque espèce. L'histamine sanguine est liée presque complètement aux globules blancs.

3° Parmi les méthodes de détermination qualitative et quantitative de l'histamine, seules les méthodes pharmacologiques semblent être aujourd'hui suffisamment sensibles et suffisamment spécifiques. La spécificité devient à peu près certaine grâce à l'emploi des moyens d'identification que nous avons décrits.

4° Il existe une série de corps, de constitution chimique encore inconnue, qui ont des propriétés pharmacologiques analogues à celles de l'histamine et qui forment le groupe des substances histaminiques. L'existence de ce groupe pharmacologique, nécessitée surtout par les besoins de la physiologie, doit être considérée comme essentiellement provisoire. Les substances histaminiques sont destinées à se dissocier à mesure que l'on établira leur constitution chimique.

5° L'intervention de l'histamine est aujourd'hui formellement établie dans le mécanisme de production du choc anaphylactique du chien et du cobaye, ainsi que dans le choc peptonique.

6° L'histamine semble être libérée également dans les processus circulatoires locaux tels que la vasodilatation fonctionnelle du muscle strié et du myocarde, l'hyperémie réactionnelle, la vasodilatation thermique, etc. Un certain nombre d'agents toxiques, tels que les venins de serpent, les toxines microbiennes, des poisons chimiquement définis sont également capables de libérer l'histamine des tissus. Il en est ainsi de l'inhalation de gaz toxiques et de l'application cutanée d'agents irritants et vésicants.

7° L'hypothèse que nous avons formulée selon laquelle la vasodilatation antidromique se produirait par l'intermédiaire d'une substance analogue à l'histamine, n'a pu être confirmée. La substance médiatrice de ce processus n'est pas encore définie, mais les caractères chimiques et pharmacologiques que nous en connaissons sont différents de ceux de l'histamine.

8° L'histamine et les substances histaminiques semblent jouer un rôle important dans divers processus pathologiques, en particulier dans les maladies allergiques, dans l'œdème aigu du poumon, dans les brûlures et dans les lésions post-emboliques. Nous avons étudié un certain nombre de moyens qui pourraient être opposés à l'action pathogène de l'histamine : antagonistes pharmacologiques (adrénaline), agents inhibiteurs de la libération d'histamine (acide ascorbique), moyens tendant à exalter le pouvoir histaminasique du sang (saignée). Le moyen thérapeutique parfait est encore à trouver.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la thèse,
TIFFENEAU.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Ouvrages généraux et travaux récents.

- 1 — AGNOLI R. — L'istamina e l'ergotamina sono sostanze inibitrici della diuresi (*Arch. per le Sc. med.* 1927, 49, 530).
- 2 — AIRD J. et W.-K. HENDERSON. — Intestinal strangulation : The histamine content of the peritoneal transsudate from strangulated intestinal loops (*Brit. Journ. Surg.*, 1937, 24, 773).
- 3 — AKERBLOM E. — Rheumatische Symptome, eine Histaminose oder eine Wirkung von H. Substanzen (*Münch Med. Wchscht.* 1936, p. 771).
- 4 — AKIYAMA Y. — Histamingehalt in verschiedenen Organen bei Ileus (*Fukuoka Med. Acta*, 1937, 30, 3).
- 5 — ALECHINSKY A. — Sur la nature histaminique de la substance libérée dans la peau sous l'influence d'agents physiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 131, 899).
- 6 — ANREP G. V. et G. S. BARSOUM. — Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction (*Journ. Physiol.*, 1935, 85, 409).
- 7 — ANREP G. V., G. S. BARSOUM et M. TALAAT. — Liberation of histamine by the heart muscle (*Journ. Physiol.*, 1936, 86, 431).
- 8 — BACHMANN H. — Ueber die Freisetzung von Histamin bei Gewebsschädigungen durch Gifte (*Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1938, 190, 345).
- 9 — BACQ Z.-M. — Inhibition adrénalinique et catéchol-oxydase (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 341).
- 10 — BARSOUM G. S. et J. H. GADDUM. — The pharmacological estimation of histamine and adenosine in blood (*Journ. Physiol.*, 1935, 85, 1).
- 11 — BARSOUM G. S. et F. H. SMIRK. — Observations on the histamine-yielding substance in the plasma and the red cells of normal human subjects and of patients with congestive heart failure (*Clin. Sci.*, 1936, 2, 337).
- 12 — BARTOSCH R. — Ueber die Herkunft des Histamins bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens (*Klin. Wchscht.*, 1935, p. 307).
- 13 — BARTOSCH R. — Ueber die Freisetzung von Histamin durch chemisch bekannte Substanzen (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, 181, 176).

- 14 — BEST C. H., H. H. DALE, H. W. DUDLEY et W. V. THORPE. — The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extracts (*Journ. Physiol.*, 1927, 62, 397).
- 15 — BEST C. H. et E. W. MCHENRY. — The inactivation of histamine (*Journ. Physiol.*, 1930, 70, 349).
- 16 — BEST C. H. et E. W. MCHENRY. — Histamine (*Physiol. Rev.*, 1931, 11, 371).
- 17 — BEZANÇON F. et J. DELARUE. — Les scléroses et les formes interstitielles de la tuberculose pulmonaire (Histogénèse et pathogénie). (*Ann. Anat. path.*, 1937, 14, 777).
- 18 — BJERING T. — The influence of histamine on renal function (*Acta Med. Scand.*, 1937, 91, 267).
- 19 — BLOCH W. et H. PINOSCH. — Die Umwandlung von Histidin in Histamin im tierischen Organismus (*Hoppe-Seylers Ztschft.*, 1936, 239, 236).
- 20 — BOLLER R. et W. PILGERSTORFER. — Ueber die Wirkung von Speicheldrüsenextrakt auf die Magensekretion (*Klin. Wchscht.*, 1936, 21, 608).
- 21 — BURN J. H. — Sympathetic vasodilator fibers (*Physiol. Rev.*, 1938, 18, 137).
- 22 — BURSTEIN M., et C. OLIVIER. — Altérations du poumon perfusé avec du sang enrichi en polypeptides, chez le chien sensibilisé. (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 961).
- 23 — CERQUA S. — L'equivalente istaminico nel sangue in diverse condizioni patologiche (*Minerva Med.*, 1936, 27, 542).
- 24 — CODE C. F. — The quantitative estimation of histamine in the blood (*Journ. Physiol.*, 1937, 89, 257).
- 25 — CODE C. F. — The source in blood of the histamine-like constituent (*Journ. Physiol.*, 1937, 90, 349).
- 26 — CODE C. F. — The histamine like activity of white blood cells (*Journ. Physiol.*, 1937, 90, 485).
- 27 — CODE C. F., C. L. EVANS et R. A. GREGORY. — Blood histamine and cardiac activity (*Journ. Physiol.*, 1938, 92, 344).
- 28 — CODE C. F. et H. R. ING. — The isolation of histamin from the white cell layer of centrifuged rabbit blood (*Journ. Physiol.*, 1937, 90, 501).
- 29 — CODE C. F. et A. D. MACDONALD. — The histamine like activity of blood (*Lancet*, 1937, p. 730).
- 30 — DALE H. H. — Vasodepressorische Stoffe (*Verh. deutsch. Ges. Kreislauffschfg.*, 1937, p. 13 et 58).
- 31 — DALE H. H. et P. P. LAIDLAW. — The physiological action of β -iminazolyethylamine (*Journ. Physiol.*, 1912, 41, 318)*
- 32 — DALE H. H. et P. P. LAIDLAW. — Further observations on the action of β -iminazolyethylamine (*Journ. Physiol.*, 1912, 43, 182).

- 33 — DALE H. H. et P. P. LAIDLAW. — Histamine shock (*Journ. Physiol.*, 1919, 52, 355).
- 34 — DALY I. DE BURGH et H. SCHILD. — Inactivation by histaminase preparation of the histamine-like substance recovered from lungs during anaphylactic shock (*Journ. Physiol.*, 1934-35, 83, 3P).
- 35 — DRAGSTEDT C. A. et F. B. MEAD. — Inactivation of histamine *in vivo* (*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1935, 32, 1435).
- 36 — DRAGSTEDT C. A. et F. B. MEAD. — The rôle of histamine in canine anaphylactic shock (*Journ. Pharmacol.*, 1936, 57, 419).
- 37 — DRAGSTEDT C. A. et F. B. MEAD. — Further observations on the nature of the active substance (« anaphylatoxine ») in canine anaphylactic shock (*Journ. Immunol.*, 1936, 30, 319).
- 38 — DRAGSTEDT C. A. et F. B. MEAD. — Peptone shock (*Journ. Pharmacol.*, 1937, 59, 429).
- 39 — DRAGSTEDT C. A., F. B. MEAD et S. W. EYER. — Further studies on the mechanism of peptone shock (*Journ. Pharmacol.*, 1938, 63, 400).
- 40 — DUQUESNE H. — Infarctus pulmonaire par injection intraveineuse d'une substance inerte et production d'histamine (*Arch. internat. Physiol.*, 1939, 48, 123).
- 41 — DUSCHL L. et H. J. LINGMANN. — Untersuchungen der Säureausscheidung des menschlichen Magens mit Kallikrein (*Deutsch. Ztschft. Chir.*, 1937-38, 249, 380).
- 42 — EGGERTH A. — The production of histamine in bacterial cultures (*Journ. Bacteriol.*, 1939, 37, 205).
- 43 — EGGERTH A., R. J. LITWIN et J. V. DEUTSCH. — The determination of histamine in bacterial cultures (*Journ. Bacteriol.*, 1939, 37, 187).
- 44 — EICHLER O. et H. KILLIAN. — Versuche zur Histaminwirkung am Kaninchen (*Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, 159, 606).
- 45 — FELDBERG W. — Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen über die Physiologie des Histamins. *Mélanges Demoor* (Paris, Masson, 1937, p. 181).
- 46 — FELDBERG W. et C. H. KELLAWAY. — The circulatory and pulmonary effects of the venom of the Australian copperhead (*Denisonia superba*). *Austral. Journ. exp. Biol.* 1937, 15, 81.)
- 47 — FELDBERG W. et C. H. KELLAWAY. — Liberation of histamine and its rôle in the symptomatology of bee venom poisoning. (*Austral. Journ. exp. Biol.* 1937, 15, 461.)
- 48 — FELDBERG W. et C. H. KELLAWAY. — Liberation of histamine from the perfused lung by snake venoms. (*Journ. Physiol.* 1937, 90, 257.)
- 49 — FELDBERG W. et C. H. KELLAWAY. — Liberation of hista-

- mine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. (*Journ. Physiol.* 1938-39, 94, 187.)
- 50 — FELDBERG W., H. F. HOLDEN et C. H. KELLAWAY. — The formation of lysocithin and of a muscle stimulating substance by snake venoms. (*Journ. Physiol.* 1938-39, 94, 232.)
- 51 — FELDBERG W. et E. V. KEOGH. — Liberation of histamine from the perfused lung by staphylococcal toxins. (*Journ. Physiol.* 1937, 90, 280.)
- 52 — FELDBERG W. et W. J. O'CONNOR. — The liberation of histamine from the perfused lung by peptone. (*Journ. Physiol.* 1937, 90, 288.)
- 53 — FELDBERG W. et E. SCHILF. — *Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie.* (Berlin, Springer, 1930.)
- 54 — FIESSINGER N. et A. GAJDOS. — *Urticaire et histamine.* (Paris, Vigot, 1937.)
- 55 — FIESSINGER N., A. GAJDOS et E. PANAYOTOPOULOS. — L'histaminémie chez les cirrhotiques et dans les maladies allergiques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, 54, 500.)
- 56 — FLEISCH A. — Ueber eine gefasserweiternde Substanz der Erythrocyten. (*Pflügers Arch.* 1937, 239, 345.)
- 57 — FLEISCH A. et L. CAVIN-FRANEL. — Une substance intermédiaire de la vasodilatation. (*Arch. internat. Physiol.* 1936, 42, 516.)
- 58 — FLEISCH A. et P. WEGER. — Ueber das Auftreten von gefasserweiternden Substanzen im venösen Blut. (*Pflügers Arch.* 1937, 239, 354.)
- 59 — FLEISCH A. et P. WEGER. — Ueber eine gefasserweiternde Substanz der Erythrocyten. (*Pflügers Arch.* 1937, 239, 476.)
- 60 — FORFOTA E. — Ueber die biologische Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen vom Gesichtspunkte einer durch Histamin oder ähnlich wirkende Substanzen verursachten Shockwirkung. II. Zur Frage einer Histaminprophylaxie der Katerscheinungen. (*Strahlentherapie*, 1937, 59, 643.)
- 61 — FORFOTA E. et S. KARADY. — Ueber die Wirkung kleiner (erythemunterschwelliger) Röntgenstrahlungsmengen auf die Magensaftsekretion des Menschen. (Ein Beitrag zur Frage der biologischen Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen. (*Ztschft. exp. Med.* 1936, 99, 489.)
- 62 — FORFOTA E. et S. KARADY. — Ueber die biologische Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen vom Gesichtspunkte einer durch Histamin oder ähnlich wirkende Substanzen verursachten Shockwirkung. (*Strahlentherapie*, 1937, 59, 258.)
- 63 — GADDUM J.-H. — *Gefasserweiternde Stoffe der Gewebe.* Leipzig, Thieme, 1936 (préface de DALE).

- 64 — GADDUM J. H. — The estimation of histamine in blood. (*Proc. Roy. Soc. Med.* 1936, 29, 1373.)
- 65 — GARAN R. S. — Inaktivierung von Histamin durch Kohlensäure. (*Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1937-38, 188, 247.)
- 66 — GARAN R. S. — Histaminfreisetzung in der Lunge durch Reizstoffbeatmung. (*Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1937-38, 188, 250.)
- 67 — GEBAUER-FUELNEGG E., C. A. DRAGSTEDT et R. B. MULLENIX. — A physiologically active substance appearing during anaphylactic shock. (*Proc. Soc. exper. Biol.* 1932, 29, 1084.)
- 68 — GIROUD P. et A. — Pouvoir protecteur de l'acide ascorbique sur les accidents mortels de la séro-anaphylaxie du lapin. (*C. R. Soc. Biol.* 1936, 121, 1588.)
- 69 — GIROUD P. et A., R. RATSIMAMANGA et M. RABINOWICZ. — Pouvoir anti-anaphylactique de l'acide ascorbique chez le cobaye. Importance de l'alimentation et du taux de l'acide ascorbique sur la sensibilité de l'organisme. (*C. R. Soc. Biol.* 1936, 123, 1146.)
- 70 — GUTTENTAG O. E. — Histamin und histaminartige Substanzen im Blut. (*Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1931, 162, 727.)
- 71 — HEIRMAN P. — L'adrénoxine, adrénaline oxydée inhibitrice. (*C. R. Soc. Biol.* 1937, 126, 1264.)
- 72 — HEUBNER W. et H. BACHMANN. — Ueber die Freisetzung von Histamin durch Quecksilber. (*Klin. Wchschrft* 1937, p. 279.)
- 73 — HILDEBRANDT F. — Das Auftreten gefässerweiternder Substanzen nach Kurzwellenbestrahlung. (*Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1938, 190 197.)
- 74 — HOCHWALD A. — Anaphylaktischer Shock und Vitamin C. (*Ztschrft, ges. exper. Med.* 1935, 97, 433.)
- 75 — HOCHWALD A. — Anaphylaktischer Shock und Vitamin C. II. (*Ztschrft. exper. Med.* 1936, 98, 578.)
- 76 — HOCHWALD A. — Die Rolle reduzierender Substanzen bei der hyperergischen Reaktion. (*Klin. Wchschrft.* 1936, p. 894.)
- 77 — HOLTZ P. — Oxydoreduktionskatalytische Entstehung von Histamin aus Histidin. (*Arch. exp. Path. u. Pharm.* 1937, 187, 589.)
- 78 — HOLTZ P. — Ueber die Entstehung von Histamin und Tyramin im Organismus. (*Klin. Wchschrft.* 1937, p. 1561)
- 79 — HOLTZ P. et R. HEISE. — Ueber die Entstehung von Histamin aus Histidin durch Ascorbinsäure und Sulfhydrylkörper. (*Arch. exper. Path. u. Pharm.* 1937, 186, 269.)
- 80 — HOLTZ P. et R. HEISE. — Ueber Histaminbildung im Organismus. (*Arch. exper. Path. u. Pharm.* 1937, 186, 377.)
- 81 — JOLTRAIN E. — Action thérapeutique des sympathicolytiques de synthèse. (*Paris Méd.*, 5 déc. 1936, p. 422.)

- 82 — KAHANE E. et J. LÉVY. — Biochimie de la choline et de ses dérivés. (*Act. Scient. Ind. Hermann et Cie*, Paris, 1938-1939.)
- 83 — KARADY S. — Ueber experimentelle Tieruntersuchungen zur Frage der Histamintachyphylaxie und Histaminresistenz. (*Arch. exper. Path. u. Pharm.* 1935-36, 180, 283.)
- 84 — KONISI M. — Ueber das Gift des Tausendfüßlers. (*Okayama Igakkai Zasshi*, 1936, 48, 1309.)
- 85 — KORANYI A., T. SZENES et B. E. HATZ. — Ueber das Vorkommen des Kallikreins im menschlichen Speichel und in der tierischen Parotisdrüse. (*Deutsch. Med. Wchschrft.* 1937, p. 55.)
- 86 — LESURE A. et A. THOMAS. — Contribution à l'étude des mono-peptides et de leurs dérivés décarboxylés ou désaminés dans l'organisme humain. (*Bull. Doct. en Pharm.* 1936, p. 157.)
- 87 — LÉVY J. et E. MICHEL. — Sur la différence de comportement de divers fragments d'intestin isolés vis-à-vis de quelques substances médicamenteuses. Doxydiaminoar-sénobenzolméthylène, sulfoxylate de sodium (914), adrénaline, acétylcholine, histamine, ouabaïne. (*Journ. Phys. et Path. gén.* 1937, 35, 389.)
- 88 — LEWIS Th. — Blood vessels of the human skin and their responses. (*London*, Shaw, 1927.)
- 89 — LOOS H.-O. — Histamin und Entzündung (Förderung von Speicherung und Phagocytose im Gewebe). (*Arch. f. Dermat.* 1938, 177, 149.)
- 90 — MALMÉJAC J. — Tonus vasculaire et centres vaso-moteurs périphériques. (*Ann. de Physiol.* 1937, 13, 1047.)
- 91 — MARCOU I. — Le pouvoir histaminolytique du sang empêche l'accroissement de l'histaminémie. (*C. R. Soc. Biol.* 1939, 130, 573.)
- 92 — MARCOU I., E. ATANASIU-VERGU, D. CHIRICEANU, G. COMSA, N. GINGOLD et C. C. PARHON. — Recherches sur l'histaminémie chez l'homme. (*Bull. Acad. Méd. Roumanie*, 1937, 31, n° 3.)
- 93 — MARCOU I., A. DEREVICI et M. DEREVICI. — Sur la répartition de l'histamine dans l'abeille (*Apis mellifera*) et dans son venin. (*C. R. Soc. Biol.* 1937, 126, 726.)
- 94 — MARCOU I. et C. C. PARHON. — Inotropisme, histaminogénèse et circulation coronarienne à l'état physiologique et sous l'influence de l'éphédrine. (*Journ. Physiol. et Path. gén.* 1938, 36, 46.)
- 95 — MARCOU I., C. C. PARHON et C. COMSA. — La teneur en histamine du sang normal et pathologique (*Soc. Méd. Hôp. Bucarest*, 1936, p. 246.)
- 96 — MARQUEZY R.-A. et M. LADET. — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Le rôle du système neuro-

- végétatif (*Congrès Pédiatres de langue fr., Paris, 1938, p. 123*).
- 97 — MATSUNAGA G. — Ueber das Wesen der Diuresehemmung durch Histamin (*Verh. japan. Chir. Ges.* 1935, p. 13).
- 98 — MENKIN V. — Studies on inflammation. XII. Mechanism of increased capillary permeability. A critique of the histamine hypothesis (*Journ. exp. Med.*, 1936, 64, 485).
- 99 — MENKIN V. — Studies on inflammation. XIV. Isolation of the factor concerned with increased capillary permeability injury (*Journ. exper. Med.*, 1938, 67, 129).
- 100 — MENKIN V. — Studies on inflammation. XV. Concerning the mechanism of cell migration (*Journ. exper. Med.*, 1938, 67, 145).
- 101 — MENKIN V. — Studies on inflammation. XVI. On the formation of a chemotactic substance by enzymatic action (*Journ. exper. Med.*, 1938, 67, 153).
- 102 — MENKIN V. — The rôle of inflammation in immunity (*Physiol. Rev.*, 1938, 18, 366).
- 103 — MICHALOWSKI E. — Zur toxischen Pathogenese der postoperativen Störungen (*Zentralbl. Chir.*, 1935, p. 2787).
- 104 — MOON V. H. — Mechanism of acute inflammation (*Arch. of Pathol.*, 1935, 20, 561).
- 105 — PICKFORD M. — The inhibitory action of acetylcholine on water diuresis in the dog (*Journ. Physiol.*, 1938, 92, 16P).
- 106 — PINNER M. et A.-E. MARGULIS. — The lethal effects of solar irradiation on guine-pigs (*Ann. int. Med.*, 1936, 10, 214).
- 107 — RIESSER O. — Histaminstudien (*Arch. exper. Path. u. Pharm.*, 1937, 187, 1).
- 108 — ROCHA E SILVA M. et O. BIER. — Estudos sobre inflamação. II. Experiencias adicionais sobre a identidade da leucotaxina de Menkin e da histamina (*Arquivos do Inst. Biol.*, 1938, 9, 123).
- 109 — ROCHA E SILVA M. et O. BIER. — Estudos sobre inflamação. III. Do factor responsavel pelo quimiotactismo positivo dos leucocitos, presente nos exsudatos inflamatorios (*Arq. do Inst. Biol.*, 1938, 9, 129).
- 110 — ROCHA E SILVA M. et O. BIER. — Histamina e fenómeno de Shwartzman (*Arq. do Inst. Biol.*, 1938, 9, 133).
- 111 — SCHILD H. — The origin of the histamine-like substance released in anaphylactic shock (*Journ. Physiol.*, 1936, 86, 50P).
- 112 — SCHILD H. — Release of histamine-like substance in anaphylactic shock from various organs of the guinea-pig (*Journ. Physiol.*, 1937, 90, 34 P).
- 113 — SCHWARTZ A. et A. RIEGERT. — Dosage de traces d'histamine dans le sang par le procédé à la permutite. Simplification de la technique primitive (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, 801).

- 114 — SELYE H. — A syndrome produced by diverse nocuous agents (*Nature*, 1936, 138, 32).
- 115 — SELYE H. — The alarm reaction (*Canad. Med. Assoc. Journ.*, 1936, 34, 706).
- 116 — SELYE H. — Studies on adaptation (*Endocrinology*, 1937, 21, 169).
- 117 — SELYE H. — Experimental production and prevention of appendicitis with histamine (*Canad. Med. Assoc. Journ.*, 1937, 36, 462).
- 118 — SOULIÉ. — Collapsus cardio-vasculaire grave au cours d'une embolie pulmonaire (*Paris-Méd.*, 2 mai 1936).
- 119 — STEGGERDA F. R., H. E. ESSEX et F. C. MANN. — The inactivation of histamine in perfused organs (*Amer. Journ. Physiol.*, 1935, 112, 70).
- 120 — SUZUKI R. — Studien über den experimentellen Nachweis der das Histamin im lebendigen Körper vernichtenden Histaminasewirkung (*Journ. Med. Assoc. Formosa*, 1937, 36, 68).
- 121 — TAKEBAYASHI H. — Die Bedeutung des Histamins in der experimentellen Pathologie und Chirurgie (*Dtsch. Ztschft. f. Chir.*, 1937 249, 256).
- 122 — TETSCH C. et K. WOLFF. — Untersuchungen über Analogien zwischen Bienen und Schlangen (*Crotalus*) Gift (*Biochem. Ztschft.*, 1936, 288, 126).
- 123 — URABE T. — Experimentelle Untersuchungen über die Todursache bei Ileus (*Ztschft. exper. Med.* 1936, 98, 357).
- 124 — VINCENT Cl. — Sur le mécanisme de certains accidents mortels consécutifs aux décompressions de la moelle (*Rev. Neurol.*, 1923, 39, 716).
- 125 — WARFIELD L. M. — The treatment of circulatory failure (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1936, 106, 892).
- 126 — WERLE E. — Körpereigene kreislaufaktive Stoffe. in. Oppenheimer *Handbuch der Biochemie*, Ergänzungsband 3, p. 1081. Fischer, Iena, 1936.
- 127 — WERLE E. et K. FLOSDORF. — Zur Kenntnis der Chemie und Pharmakologie des Kallikreins (*Biochem. Ztschft.*, 1938, 296, 282).
- 128 — WERLE E. et K. HEETZER. — Zur Kenntnis der Histidin-carboxylase (*Biochem. Ztschft.*, 1938, 299, 420).
- 129 — WERLE E. et H. HERRMANN. — Ueber die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe (*Biochem. Ztschft.*, 1937, 291, 105).
- 130 — WERLE E. et K. KRAUTZUN. — Ueber die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe. II (*Biochem. Ztschft.*, 1938, 296, 315).
- 131 — WERLE E. et P. VON RODEN. — Ueber das Vorkommen von Kallikrein in den Speicheldrüsen und in Mundspeichel (*Biochem. Ztschft.*, 1936, 286, 213).

- 132 — WOLLHEIM E. — Eine neue körpereigene blutdrucksenkende Substanz und ihre Bedeutung für die essentielle Hypertonie (*Acta Med. Scand.*, 1937, 91, 1).
- 133 — WYBAUW L. — Contribution à l'étude du rôle vasomoteur et trophique des nerfs sensitifs. I. Les vasodilatateurs « antidromiques » et le mécanisme de leur action (*Arch. internat. Physiol.*, 1938, 46, 293).
- 134 — WYBAUW L. — Contribution à l'étude du rôle vasomoteur et trophique des nerfs sensitifs. II. Mécanisme périphérique de la vasodilatation antidromique. Sa médiation chimique. (*Arch. internat. Physiol.*, 1938, 46, 324).
- 135 — WYBAUW L. — Contribution à l'étude du rôle vasomoteur et trophique des nerfs sensitifs. III. Les réflexes axoniques vasodilatateurs. Leur signification fonctionnelle. (*Arch. internat. Physiol.*, 1938, 46, 345).
- 136 — ZIPF K. — *Histamin als körpereigener Wirkstoff*. (Halle, Niemeyer, 1937).
- 137 — ZIPF K. et E. BARTSCHER. — Die Inaktivierung von biogenen Aminen und anderen Stoffen durch Formaldehyd (*Arch. exper. Path. u. Pharm.*, 1933, 171, 592).

II. — Travaux du laboratoire de M. le Docteur Tinel et publications personnelles.

- 138 — UNGAR G. — Effet de l'excitation du bout périphérique des nerfs sensitifs sur la sécrétion gastrique. Transmission neuro-humorale histaminique (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 620).
- 139 — UNGAR G., M.-R. ZERLING et A. POCOULE. — Sur la nature histaminique de la substance libérée par l'excitation antidromique des nerfs sensitifs (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 778).
- 140 — TINEL J. et G. UNGAR. — Vasodilatation et libération locale de substances histaminiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1148).
- 141 — TINEL, G. UNGAR et M.-R. ZERLING. — Libération de substances histaminiques dans les états de choc (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1150).
- 142 — TINEL J., G. UNGAR et A. GROSSIORD. — Libération de substances histaminiques dans l'embolie cérébrale expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 702).
- 143 — UNGAR G. et M.-R. ZERLING. — Intervention d'une transmission humorale dans la vasodilatation dite antidromique. Arguments en faveur de l'existence de nerfs histaminergiques (*C. R. Acad. Sc.*, 1935, 200, 1790).
- 144 — UNGAR G., X.-J. CONTIADES et R.-G. PALMER. — Libération de substances histaminiques dans les infarctus de l'intestin (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 326).

- 145 — UNGAR G., X.-J. CONTIADES et A. GROSSIORD. — Libération de substances histaminiques par excitation du bout périphérique du nerf splanchnique. Lésions hémorragiques de l'intestin par injection intraartérielle d'histamine (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 328).
- 146 — UNGAR G., A. GROSSIORD et J. BRINCOURT. — Sur l'intervention d'un processus neuro-humoral histaminique dans la pathogénie des infarctus pulmonaires (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 632).
- 147 — UNGAR G., A. GROSSIORD, J. BRINCOURT et J. PARROT. — Sur l'origine, le trajet et la nature des fibres vasomotrices pulmonaires contenues dans la portion cervicale du nerf phrénique (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 115).
- 148 — UNGAR G., A. GROSSIORD et J. BRINCOURT. — Le phrénique, nerf vasomoteur histaminergique du poumon (*Ann. Anat. path.*, 1936, 13, 189).
- 149 — UNGAR G., J.-L. PARROT et A. GROSSIORD. — Stimulation de la sécrétion gastrique par excitation du bout périphérique du nerf lingual. Passage d'une substance active dans la salive (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 1077).
- 150 — UNGAR G. — Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neuro-humorale histaminergique (*Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1936, 34, 77).
- 151 — CONTIADES X.-J., R. PALMER et G. UNGAR. — Mécanisme neuro-humoral de l'infarctus intestinal (44^e Congr. fr. Chir. Paris, 1935).
- 152 — UNGAR G. et J.-L. PARROT. — Sur la présence de la callicérine dans la salive et la possibilité de son intervention dans la transmission chimique de l'influx nerveux (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 1052).
- 153 — UNGAR G. et J.-L. PARROT. — Recherches sur le choc anaphylactique *in vitro*. Mise en liberté d'une substance active par le poumon isolé du cobaye sensibilisé (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, 676).
- 154 — BRINCOURT J. — *Le mécanisme nerveux de la vasomotricité pulmonaire* (Thèse Méd. Paris, 1937. Arnette éd).
- 155 — UNGAR G., J.-L. PARROT et D. BOVET. — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye par quelques substances sympathicomimétiques et sympatholytiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 445).
- 156 — UNGAR G., J.-L. PARROT et A. POCOULE. — Sur la présence de l'histamine dans le sang humain normal (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 1202).
- 157 — UNGAR G. et A. POCOULE. — Sur les voies d'élimination de l'histamine et son absence dans les urines normales (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 1204).
- 158 — TINEL J., G. UNGAR, A. GROSSIORD et J.-L. PARROT. — Recherches sur la production expérimentale de lésions

- abdominales par l'excitation des racines postérieures (*Ann. Anat. path.*, 1937, 14, 213).
- 159 — LÉVY-BRUHL M., G. UNGAR et A. LEVILLAIN. — Production par voie bactérienne, à partir de l'urée, d'une substance physiologiquement identifiable à l'histamine (*C. R. Acad. Sc.*, 1937, 204, 1222).
- 160 — UNGAR G., J.-L. PARROT et A. LEVILLAIN. — Action inhibitrice de l'acide ascorbique sur le choc anaphylactique des organes isolés (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 1015).
- 161 — UNGAR G. et J. DUBOIS. — Sur la présence d'une substance analogue à l'histamine dans l'urine de la femme enceinte (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 963).
- 162 — POCOULE A. — *Recherches sur l'histaminémie normale et pathologique* (Th. Méd. Paris, 1937, Le François, éd.).
- 163 — UNGAR G. et J.-L. PARROT. — Mise en évidence *in vitro* de la libération de substances histaminiques dans le choc anaphylactique (Congr. Assoc. Physiol. Paris, 1937, p. 397).
- 164 — UNGAR G. — *Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux. L'histaminergie normale et pathologique* (Actual. Scient. et Industr. Hermann et C^{ie}, Paris, 1937).
- 165 — TINEL J. — *Le système nerveux végétatif* (Paris, Masson, 1937).
- 166 — UNGAR G. et A. et J.-L. PARROT. — Sur la présence de substances histaminiques dans les tissus des Invertébrés marins (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 1156).
- 167 — UNGAR G. et A. et J. DUBOIS. — Sur les variations de l'activité ocytocique du liquide céphalo-rachidien sous l'influence de l'histamine, de l'acétylcholine et de l'adrénaline (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 292).
- 168 — PARROT J.-L. — *Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques* (Th. Méd. Paris, 1938, Baillière éd.).
- 169 — UNGAR G. et J.-L. PARROT. — Libération d'une substance active sur l'intestin du chien par l'excitation du nerf lingual (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 397).
- 170 — LÉVY-BRUHL M. et Mme A. UNGAR. — Production de substances histaminiques par les bacilles muqueux en milieu synthétique contenant de l'urée comme seul aliment azoté (Congrès Microbiol. Paris, 1938).
- 171 — TINEL J., G. UNGAR et J.-L. PARROT. — Sur l'histaminémie plasmatique et globulaire. Son évolution au cours du choc peptonique du chien (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 267).
- 172 — UNGAR G. et J.-L. PARROT. — Sur la nature de la substance libérée au cours de la vasodilatation dite antidromique (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 753).
- 173 — UNGAR G. et M. BOLGERT. — Libération d'une substance histaminique à la suite de l'inhalation de vapeurs irritantes (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 929).

- 174 — UNGAR G. et M. BOLGERT. — Essais de prévention des lésions pulmonaires mortelles consécutives à l'inhalation de vapeurs irritantes par l'acide ascorbique et par l'histaminase (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 1107).
- 175 — PARROT J.-L. — Choc anaphylactique des organes isolés. Absence de variation dans le pouvoir décarboxylant du rein du cobaye à l'égard de l'histidine (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 334).
- 176 — UNGAR G. et J.-L. PARROT. — L'influence de la saignée sur le pouvoir histaminasique du plasma (*C. R. Acad. Sc.*, 1939, 208, 598).
- 177 — UNGAR G. et A. — Mise en liberté d'histamine par l'embolie pulmonaire et intestinale (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 1446).
- 178 — UNGAR G. et J.-L. PARROT. — Influence des agents sympatholytiques sur la transformation enzymatique de l'adrénaline en une substance hypotensive (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, 62).

